Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Gastrinsekretion unter Stimulationsbedingungen nach gastrojejunalem Bypass bei Göttinger Miniaturschweinen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BRUNO MEY
aus Dormettingen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0077

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Gastrinsekretion unter Stimulationsbedingungen nach gastrojejunalem Bypass bei Göttinger Miniaturschweinen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BRUNO MEY
aus Dormettingen

1986

Dekan: Professor Dr.W. Schulte

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr.G. Breucha

2. Berichterstatter: Professor Dr.A. Jedrychowski

INHALT

A L L G E M E I N E R T E I L 3

1 EINLEITUNG 3

2 DEFINITION DES SOLLGEWICHTS 4

3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER FETTSUCHT 5

4 NEGATIVE EINFLÜSSE DER ADIPOSITAS AUF KREISLAUF, STOFFWECHSEL, ATMUNG UND BEWEGUNGSAPPARAT 7

5 THERAPIE DER EXTREMEN ADIPOSITAS 9

5.1 Konservative Therapie 9

5.2 Chirurgische Therapie 9

5.2.1 Indikationen 9

5.2.2 Kontraindikationen 10

5.2.3 Chirurgische Möglichkeiten 10

5.2.4 Diskussion der unterschiedlichen chirurgischen Verfahren 15

6 SPEZIFISCHE PROBLEME DER METHODEN IN BEZUG AUF DEN MAGEN 19

6.1 Normale Physiologie des Magens 19

6.1.1 Morphologie 19

6.1.2 Innervation und Blutversorgung 19

6.1.3 Sekretion 20

6.1.4 Acetylcholin 20

6.1.5 Gastrin 21

6.1.6 Faktoren, die die Gastrinausschüttung fördern 22

6.1.7 Faktoren, die die Gastrinausschüttung hemmen 23

6.2 Gastrin nach Magenoperationen 24

6.2.1 Verschiedene Wechselwirkungen 24

6.2.2 Verhältnisse nach gastrojejunalem Bypass 25

SPEZIELLER TEIL 28

1 FRAGESTELLUNG 28

2 MATERIAL 29

3 METHODIK DER STIMMULATIONSVERSUCHE 31

4 BESTIMMUNG DER SERUMGASTRINWERTE 32

5 STATISTISCHES VORGEHEN 36

6 ERGEBNISSE 37

DISKUSSION 51

ZUSAMMENFASSUNG 54

LITERATURVERZEICHNIS 55

ALLGEMEINER TEIL

1 EINLEITUNG

Die extreme Fettsucht ist eine schwere Krankheit, die die Lebenserwartung wesentlich herabsetzt, z.B. bei 30 % Übergewicht um etwa 50 %.

Folgende Krankheiten finden sich bei Übergewichtigen deutlich vermehrt:

- Hypertonie in 70 %
- Herzinsuffienz in 63 %
- koronare Herzerkrankungen und Herzinfarkt in 57 %
- degenerative Skeletterkrankungen in 54 %
- Arteriosklerose in 49 %
- Diabetes mellitus in 40 % der Fälle

nach einer Erhebung der LVA Württemberg unter 10 000 Versicherten (siehe auch Seite 7).

Wie verbreitet die Fettsucht in der Bundesrepublik Deutschland ist, zeigen ebenfalls 1971 von der LVA Württemberg durchgeführte Untersuchungen, wonach bei Rentenerhebungen 72 % der Frauen und 44 % der Männer ein Übergewicht von mehr als 10 % (nach der Sollgewichtsdefinition nach Broca) aufweisen. Auf die Gesamtbevölkerung der BRD bezogen schätzt man, daß mindestens 30 % übergewichtig sind (91). Dies bedeutet, daß nicht nur aus kosmetischen Gründen eine Therapie der extremen Fettsucht versucht werden muß (68). Dabei stehen natürlich konservative Behandlungsmethoden an erster Stelle. Wenn diese jedoch versagen, dann kommen neuerdings auch chirurgische Methoden in Betracht, u.a. auch der gastrojejunale Bypass.

2 DEFINITION DES SOLLGEWICHTS

Die besten Sollgewichtstabellen stammen aus modernen amerikanischen Lebensversicherungsuntersuchungen (34) deren Ergebnisse von deutschen und schweizer Rückversicherungen unverändert übernommen werden. In der Praxis arbeitet man zweckmäßiger mit einfachen Formeln, von denen die von Bornhardt die Statur berücksichtigt und außerdem mit den Erfahrungen der Lebensversicherer übereinstimmt.

$$\text{Sollgewicht (kg)} = \frac{\text{Körperlänge (cm)} : \text{mittl. Brustumfang (cm)}}{240}$$

Einfacher zu handhaben und am gebräuchlichsten ist eine Modifikation der Formel von Broca:

Broca-Formel:

Körperlänge (cm) - 100 = Sollgewicht (kg)

Modifikation:

Broca-Soll x 0,85 = Idealgewicht der Frauen
Broca-Soll x 0,90 = Idealgewicht der Männer

Auch die Feststellung der Dicke der Haut durch Anheben einer Hautfalte in der Mitte des Oberarms hinten, am Rumpf in der mittleren Axillarlinie oberhalb der Crista iliaca und am Rücken unterhalb des Schulterblattes gibt einen guten Anhalt für die Beurteilung der Fettmassen des Körpers.

3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER FETTSUCHT

Es ist heute klargestellt, daß nahezu jede Fettsucht ein Bilanzproblem ist, bei dem für den einzelnen Patienten entschieden werden muß, ob zuviel zugeführt oder zuwenig verbraucht wird, oder ob beides der Fall ist. Dann ist zu fragen, warum es zur Bilanzstörung kommt.

Nur bei einem kleinen Teil der Fettsüchtigen findet man organische, d.h. anatomisch oder biochemisch faßbare Ursachen: z.B. bei der hypothalamischen Fettsucht erzeugt die Zerstörung bestimmter Kerngebiete im Hypothalamus (z.B. durch Tumoren) eine Steigerung des Eßtriebs (Hyperphagie). Dieselbe Folge hat ein Hydrozephalus internus oder eine Zerebralsklerose mit Hypothalamusschädigung (70).

Bei dem großen Teil der übrigen Fettsüchtigen scheint es auf den ersten Blick auch metabolische Ursachen der Fettsucht zu geben, da deren Stoffwechsel gewisse Abweichungen von der Norm zeigt:

1. Glukose und Fruktose werden langsamer verarbeitet.
2. Unter Grundumsatzbedingungen ist der respiratorische Quotient niedriger als beim Normalgewichtigen.
3. Die Insulinaktivität im Serum kann erhöht sein.
4. Oft wird eine vermehrte Ausscheidung von Steroidhormonen bzw. ihren Metaboliten im Harn beobachtet.

Alle beobachteten Stoffwechselanomalien sind jedoch als Folge der Fettsucht oder reichlichen Nahrungsgenusses anzusehen, denn vergleichende Untersuchungen an Fettsüchtigen vor und nach Abmagerung ergaben eine Normalisierung des Stoffwechsels parallel mit der Normalisierung des Körpergewichts.

Untersuchungen über die Mechanismen der Energieabgabe haben ergeben, daß bei Fettsucht Grundumsatz, spezifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe, Brennwert der Exkremente, Wirkungsgrad der Muskelarbeit sich normal verhalten. Fettsüchtige sind also weder besonders "gute Futterverwerter", noch verfügen sie über eine besonders "ökonomisch funktionierende Muskulatur". Unter gleichen Bedingungen von Alter und Geschlecht, Statur und Umwelt hängt das Verhalten des Körpergewichts nur von Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität ab.

Gewichtszunahme und -abnahme gehen beim Erwachsenen mit Vergrößerung bzw. Verkleinerung der Fettzellen einher (Normalwerte bei 18 kg Körperfett: etwa 3 x 10^{10} Zellen von 0,6 μm Größe). Dieser Befund wurde dahingehend interpoliert, daß der Erwachsene Fettzellen weder neu bilden noch einschmelzen kann. Es wurde sogar angenommen, daß die Zahl der Fettzellen durch die Ernährnung im Kindesalter bestimmt wird und die kindliche Fettsucht eine irreversible Vorstufe der Fettsucht des Erwachsenen sei. Für diese Hypothese, in die oft auch noch die naive Annahme eingebaut wird, daß ein kleiner Adipozyt eine vermehrte Tendenz zur Fettspeicherung hat, liegen keinerlei Beweise vor (70).

Es liegt nahe, für die Gruppe der Fettsüchtigen, bei denen keine organischen Veränderungen gefunden werden, psychische Gründe aufzuführen. Vielesser aus Gewohnheit sind zum Beispiel alternde Menschen, die bei fallendem Bedarf ihre Energiezufuhr nicht einschränken, bilanzmäßig haben sie den Bedarf gesenkt, die Zufuhr jedoch nicht verringert. Fette Köche, Metzger, Kinder von viel anbietenden, bzw. viel verzehrenden Eltern essen mehr als sie brauchen, weil sie einem überreichlichen Angebot nicht widerstehen können.

Eine besondere Rolle spielen alkoholische Getränke, deren Energiegehalt meist unterschätzt wird. Häufiger als genußsüchtige Esser sind Adipöse, bei denen überreichliches Essen der Ersatz für andere, nicht oder nicht mehr erreichbare, Genüsse ist. Bei diesen Leuten hat der Eßvorgang die Bedeutung einer psychologischen Abwehrfunktion gewonnen. Es handelt sich meist um die Abwehr depressiver Gefühle und Ängste (83).

Zwischen den verschiedenen Typen verhaltensbedingter Fettsucht gibt es alle Übergänge von unzweckmäßigen Gewohnheiten des Essens und Trinkens oder von mangelhafter körperlicher Betätigung bis zur neurotisch bedingten Vielesserei.

4 NEGATIVE EINFLÜSSE DER ADIPOSITAS AUF KREISLAUF, STOFFWECHSEL, ATMUNG UND BEWEGUNGSAPPARAT (17, 72)

Ca. 70 % der Fettsüchtigen leiden an Begleiterkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (siehe auch Einleitung), von denen jede für sich eine Einschränkung der Lebenserwartung bedingt (68,70).

Diabetes, Gicht und manche andere Stoffwechselleiden kommen bei Fettsucht gehäuft vor. Ob alle Fälle von Glukosurie bei Fettsucht dem Formenkreis des echten Diabetes mellitus angehören, ist noch nicht gesichert (42). Sicher ist dagegen, daß bei Fettsucht ein vorher latenter Diabetes mellitus manifest werden kann. Wahrscheinlich ebenfalls im Zusammenhang mit der alimentären Mehrbelastung steht ein häufigeres Auftreten von Nierensteinen.

Dyspnoe bei Belastung ist nicht selten auf die Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Atmung zurückzuführen. Beim Pickwickier-Syndrom tritt gelegentlich eine Atmungsinsuffizienz und Polyglobulie mit Schlafneigung auf. Seine Ursache ist eine periodische Kohlendioxidretention durch Hypoventilation.

Klagen über dyspeptische Beschwerden und Blähungen sind häufig. Gallensteine und akute Pankreasnekrose kommen öfter als beim Normalgewichtigen vor. Auch die Hiatushernie und die dadurch bedingten substernalen Schmerzen werden vermehrt beobachtet.

Am Bewegungsapparat findet man meistens Senk- und Spreizfüsse, im höheren Alter die Beschwerden der Knie- und Hüftgelenkarthrose. Über Kreuz- und Rückenschmerzen wird verständlicherweise oft geklagt. Varizen an den Beinen, Thrombose- und Thrombophlebitis sowie das Ulcus cruris finden sich, teils wegen des behinderten Rückflusses vermehrt.

An der Haut sind intertriginöse Exzeme zwischen Fettwülsten, unter den Brüsten, unter der Bauchschürze und in der Leistenbeuge festzustellen.

Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit werden bei Fettsucht öfter angegeben.

Nach Unfällen und Operationen kommt es bei Fettsüchtigen häufiger zu Komplikationen als bei Normalgewichtigen.

Der Verlauf der Fettsucht ist vom Auftreten der Folgeerkrankungen abhängig. Solange keine Organschäden auftreten, ist der Patient wenig beeinträchtigt. Treten Komplikationen auf, so bestimmen sie das Krankheits-

bild.

Nachfolgend noch ein Ausschnitt aus der amerikanischen "build and blood pressure study 1959" zur Verdeutlichung der erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung bei Übergewicht.

Größe (cm)	Körpergewicht (kg)					
170	50	61	75	86	100	115
175	53	64	79	90	105	121
180	56	68	83	95	111	127
Übersterb-lichkeit:	10%	-10%	0	15%	50%	110%

5 THERAPIE DER EXTREMEN ADIPOSITAS

Grundlage einer sinnvollen Behandlung ist eine Verringerung der Nahrungsaufnahme bis zur Gewichtsabnahme. Von deren Notwendigkeit muß der Patient überzeugt sein oder werden.

5.1 Konservative Therapie

Dabei muß dem Patienten bewiesen werden, daß er mehr ißt als er verbraucht. Dann können folgende Mittel eingesetzt werden:

1. Diät
2. Appetitzügler
3. Psychotherapie

Alle bisherigen, traditionellen Behandlungsmethoden haben nur entmutigende Resultate gebracht. Die Gründe dafür lassen sich in fünf Sätzen zusammenfassen (17).

1. Die meisten Fettsüchtigen kommen nicht in Behandlung.
2. Von denen, die sich behandeln lassen, brechen die meisten die Behandlung ab.
3. Von denen die in Behandlung bleiben, verlieren die meisten kaum Gewicht (nur etwa 25 %).
4. Die meisten, die Gewicht verlieren, nehmen es später wieder zu (nur etwa 2 % behalten ihr reduziertes Gewicht).
5. Viele (54 %) müssen den Versuch der ambulanten Diätbehandlung mit Symptomen wie Nervosität, Schwäche, Reizbarkeit, Erschöpfung und Überkeit bezahlen (83).

5.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie kommt erst in Betracht, wenn die konservativen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden und langfristig nicht zum Erfolg führten (38).

5.2.1 Indikationen (72,35,53,75,76)

1. Körpergewicht der Männer 50 % und der Frauen 80 % über dem Idealgewicht.
2. Fettsucht muß essentiell nahrungsabhängig und therapieresistent sein.
3. Soziale Indikation
4. Hyperlipidämie

5.2.2 Kontraindikationen (53,75,76)

Folgende Kontraindikationen müssen streng beachtet werden, um die Komplikationsrate der chirurgischen Verfahren möglichst niedrig zu halten:

1. Endokrin bedingte Adipositas
2. Schwerer Leberschaden
3. Schwerer Herzschaden
4. Chronischer Alkoholismus
5. Dünn- und Dickdarmerkrankungen

5.2.3 Chirurgische Möglichkeiten

Verschiedene operative Verfahren stehen inzwischen zur Verfügung, um eine Gewichtsreduktion zu erzielen (31). Sie wirken unter anderem durch:

1. Behinderung der oralen Nahrungsaufnahme durch mandibulo-maxillare Verdrahtung.
2. Reduktion der Resorptionflächen durch
   a) jejunocolischen Bypass (s. Abb. 1),
   b) jejunoilealen Bypass (s. Abb. 2).
3. Erzeugung einer gezielten Malabsorption durch
   a) biliopankreanen Bypass (s. Abb. 3),
   b) biliointestinalen Bypass (s. Abb. 3).
4. Reduktion des Magenvolumens durch
   a) gastrojejunalen Bypass,
   b) Gastroplastik,
   c) Magenunterteilung,
   d) Magenfaltung.
   Siehe jeweils Abb. 4.

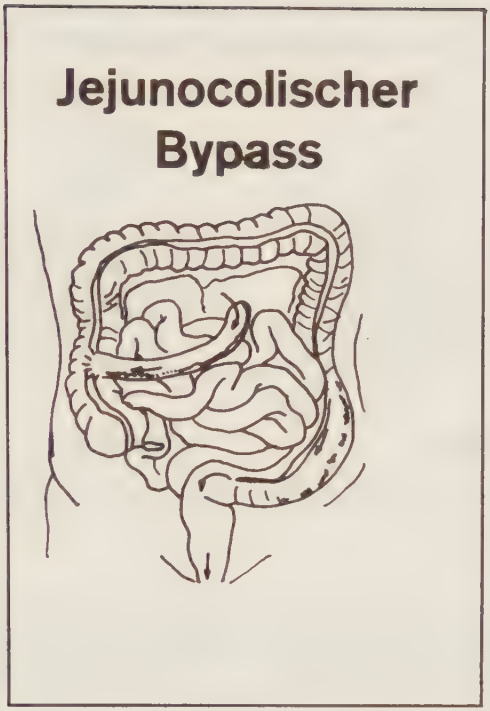

Abb. 1: Jejunocolischer Bypass: Durchtrennung des Jejunums und Verbindung mit dem Colon ascendens durch End-zu-Seit-Anastomose.

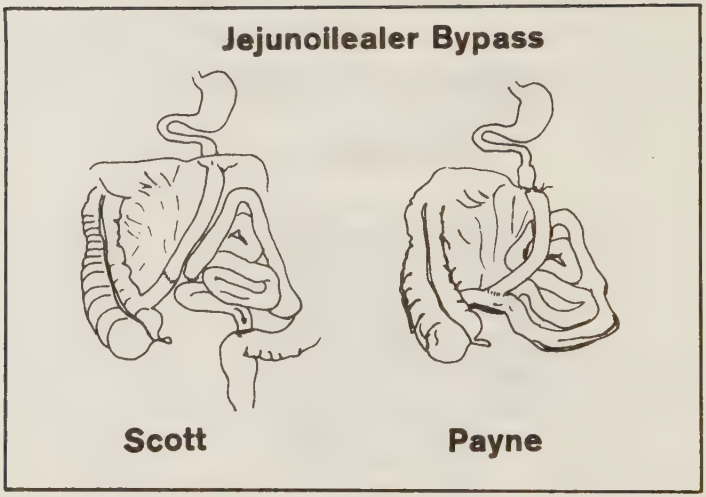

Abb. 2: Jejunoilealer Bypass:

- Methode nach Scott: Durchtrennung des Jejunums und End-zu-End-Anastomose mit terminalem Ileum sowie End-zu-Seit-Anastomaose zwischen proximalem Ileum und Rectum.
- Methode nach Payne: End-zu-Seit-Anastomose zwischen Jejunum und terminalem Ileum.

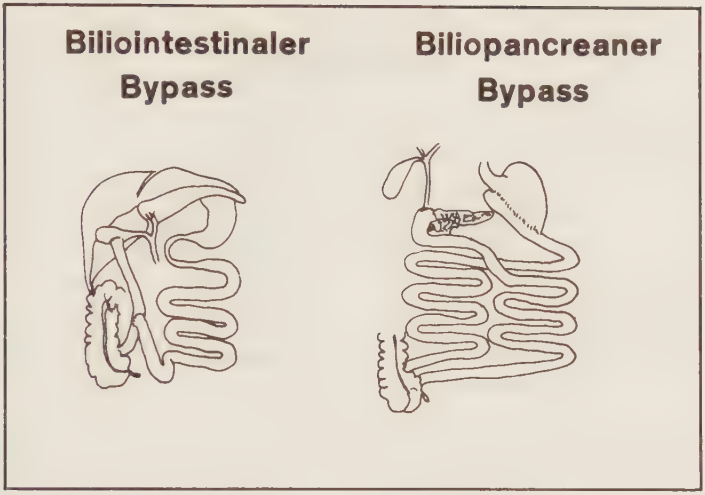

Abb. 3: Biliointestinaler Bypass: Durchtrennung des Ileums und einerseits End-zu-Seit-Anastomose zwischen Ileum und Gallenblase sowie andererseits zwischen proximalem und terminalem Ileum.

Biliopancreaner Bypass: Durchtrennung des Jejunums und Anastomosierung von Gallen- und Pankreasgängen mit dem Jejunum einerseits sowie jejunocolische End-zu-Seit-Anastomose andererseits.

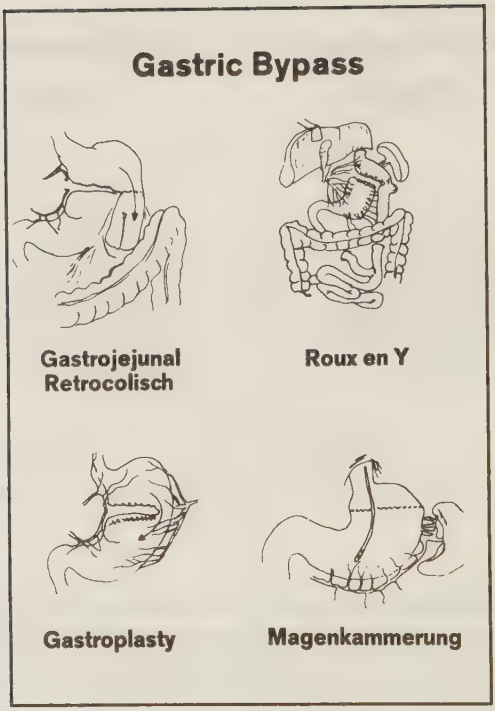

Abb. 4: Gastric bypass:

1. Variante: Der Magen wird im Bereich des Fundus quer durchgetrennt; eine retrocolisch hochgezogene Schlinge wird Seit-zu-Seit mit dem proximalen Magenteil verbunden.

2. Variante: Neben dem Magen wird auch das Jejunum durchtrennt. Der zuführende Schenkel wird End-zu-Seit mit weiter distal gelegenem Jejunum anastomosiert, der abführende Schenkel wird End-zu-Seit mit dem proximalen Magenteil anastomosiert.

Gastroplasty: Der Magen wird im Fundus von kleinkurvaturseits durchtrennt und großkurvaturseits ein Durchlass belassen.

Magenkammerung: Unter Auslassung zweier Klammern im Klammerapparat zur Ermöglichung der Passage wird der Magen in ein größeres distales und ein kleineres proximales Reservoir getrennt.

5.2.4 Diskussion der unterschiedlichen chirurgischen Verfahren

5.2.5.1 Mandibulo-maxillare Verdrahtung

Mit der mandibulo-maxillaren Verdrahtung gelingt es zwar, eine Gewichtsreduktion zu erzielen, jedoch werden über 30 % der Patienten wieder rückfällig und erreichen bald ihr Ausgangsgewicht (69).

5.2.4.2 Jejunocolischer und jejunoilealer Bypass

Der jejunocolische Bypass, der 1956 von Payne in die Therapie der extremen Adipositas eingeführt wurde, wurde aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie Leberversagen, Elektrolyt-Mangelerscheinungen und schwerer Durchfälle bald wieder verlassen (60,61).

Daraufhin entwickelten Payne und De Wind den jejunoilealen Bypass, der in verschiedenen Modifikationen durchgeführt wurde, die sich durch die in der Passage verbleibende Darmlänge, das Längenverhältnis von proximalen Ileum zu distalem Ileum und die Art der Dünndarmausschaltung unterscheiden.

Als therapeutische Erfolge wurden neben der befriedigenden Gewichtsabnahme, eine Blutdrucksenkung bei Hypertonikern (61), eine Verminderung der Serumcholesterin-, -triglyzerid- und -lipidwerte sowie eine Verbesserung der Glukosetoleranz beschrieben (78). Es kann jedoch bei fortgesetzter massiver Kalorienzufuhr durch einen Adaptionsvorgang der noch in der Passage verbliebenen Dünndarmsegmente nach anfänglichem Gewichtsverlust wieder zu einem Gewichtsanstieg kommen.

Die wesentlichen Nachteile des jejunoilealen Bypass sind neben der hohen postoperativen Frühkomplikationsrate (33,9 %, mit Frühetalität zwischen 2,4 und 5 %) jedoch die erstzunehmenden Spätkomplikationen:

therapieresistente Durchfälle, Elektrolytstörungen, Bypassenteritis, Störungen der Leberfunktion bis zum Leberversagen, Urolithiasis, Nephrocalcinosen und interstitielle Nephritiden bis zum Nierenversagen (63,1,4,5,28). Chirurgische Spätkomplikationen sind Narbenhernien und Obstruktion durch Adhäsion, Volvulus, Invagination, Anastomosenstenose und innere Hernien.

Bei einer primären Operationsletalität bis 5 % und einer Spätletalität von weiteren 5 % sind Revisionsfrequenzen bis zu 20 % wegen ungenügender

Gewichtsreduktion beschrieben. Aufgrund nicht beherrschbarer metabolischer Störungen müssen bis zu 25 % der jejunoilealen Anastomosen wieder aufgehoben werden. Daher ist der jejunoileale Bypass als Therapie der extremen Adipositas wieder verlassen worden.

5.2.4.3 Biliopankreaner und biliointestinaler Bypass

Mit dem biliopankreanen und dem biliointestinalen Bypass wird eine verminderte Kalorienaufnahme durch Erzeugung einer selektiven Malabsorption angestrebt (77). Die Gewichtsreduktion soll in erster Linie durch eine Malabsorption von Fetten erzielt werden. Über dieses Verfahren liegen bisher kaum Erfahrungen vor.

Beim biliopankreanen Bypass wird ein Großteil der Galle und Pankreasenzym führenden Dünndarms aus der Nahrungspassage herausgenommen (73). Dabei handelt es sich um einen organverstümmelten Eingriff mit 2/3-Resektion des Magens, wobei der Ausgangszustand bei Aufhebung des Bypass nicht mehr wiederhergestellt werden kann (74). Auch die zu erwartende Gewichtsreduktion dürfte nicht sehr ausgeprägt sein.

Beim biliointestinalen Bypass besteht die Gefahr einer aufsteigenden Cholangitis bei mässiger Gewichtsreduktion.

Biliopankreaner und biliointestinaler Bypass sollten nicht mehr angewendet werden, da der zu erwartende positive Effekt der Gewichtsreduktion kaum die negativen metabolischen Effekte überwiegen dürfte.

5.2.4.4 Gastrojejunaler Bypass, Gastroplastik, Magenunterteilung, Magenfaltung

Den Grundgedanken einer verminderten Kalorienaufnahme durch Reduktion des Magenvolumens verwirklichten Mason und Ito 1967 mit dem gastrojejunalen Bypass (47). Der Gedanke wurde fortgesetzt durch die Einführung der Gastroplastik, der Magenunterteilung und der Magenfaltung (59). Den ersten drei Verfahren ist gemeinsam, daß ein kleiner proximaler Magenrest, der nicht mehr als 60 ml Volumen fassen soll, vom übrigen Magen quer abgeteilt wird.

Beim gastrojejunalen Bypass wird die Magendarmpassage durch eine gastrojejunale Anastomose mit dem proximalen Magenteil wiederhergestellt. Dies kann wie beim B-II-Magen durch eine ante- oder retrocolische End-zu-Seit-Anastomose geschehen oder durch eine nach Roux ausgeschaltete retrocolische End-zu-End-Anastomose. Beachtenswert ist dabei, daß der Groß-

teil des Magens außerhalb der Passage bleibt.

Bei der auch von Mason erstmals angewandten Gastroplastik erfolgt ebenfalls eine quere Unterteilung des Magens in ein kleines proximales Nahrungsreservoir unter Belassen eines großkurvaturseits gelegenen gastrogastralen Stomas. Dabei muß der vordere Vagusast erhalten bleiben, da bei erhaltener Magenpassage die Pylorusfunktion wichtig ist.

Bei allen drei Verfahren ist das Ausmaß der Gewichtsreduktion direkt abhängig von dem Fassungsvermögen des proximalen Magenrestes und der Weite der Anastomose bzw. der gastrogastralen Verbindung. Das Volumen soll nicht mehr als 60 ml (41) und der Durchmesser nicht mehr als 12 mm betragen (47,49).

Bei der von Wilkinson vorgeschlagenen Magenplikation wird ähnlich der Fundoplication die gesamte große Kurvatur des Magens um eine intragastral gelegte Sonde, die ein frei durchgängiges Lumen von ca. 30 mm erhalten soll, herumgeschlagen und in einem Teflonnetz fixiert. Wilkinson berichtet über eine gute Gewichtsreduktion seiner Patienten.

Über die ersten drei Operationsmethoden liegen genügend Berichte vor, wobei gastrojejunaler Bypass und Gastroplastik oft zusammengefaßt werden. Als Erfolg der Operation findet sich eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 40 kg im ersten postoperativen Jahr (49). Unbefriedigende Operationsergebnisse mit ungenügender Gewichtsabnahme werden in 6,1 bis 16,3 % der Fälle beschrieben (17,27,62). Eine Normalisierung der Blutdruckwerte, des Blutzuckerprofils und des Fettstoffwechsels ist nicht so dokumentiert wie beim jejunoilealen Bypass (34,51).

Postoperative Komplikationen, wie Nahtinsuffizienz oder Anastomosenstenosen, traten in etwa 4,3 % der Fälle auf (19,52,49,62); am häufigsten leiden die Patienten jedoch unter postprandialer Überkeit, Erbrechen, Dumping-Beschwerden und einer Reflux-Gastritis (28,32,51,56,62), die auch im späteren Verlauf in bis zu 10 % aller Patienten zu erneuter Krankenhausaufnahme führt.

Während beim jejunoilealen Bypass thrombotische Geschehen und akutes Leberversagen Hauptursache der postoperativen Todesfälle waren, waren beim gastric Bypass die Peritonitis auf dem Boden einer Nahtinsuffizienz vor allem ursächlich für die postoperative Mortalität von 2,1 % (19,52).

Insgesamt lag jedoch der Anteil an postoperativen Frühkomplikationen

beim gastric Bypass mit 23,4 % deutlich unter dem nach jejunoilealem Bypass mit 33,9 % (19).

Die postoperativen Spätkomplikationen nach gastric bypass anhand von 1758 Patienten (28) sind fast ausschließlich durch Veränderungen bedingt, die den Magen betreffen (32,51,56,62). Allein 6,3 % der Patienten mußten wegen therapieresistentem Erbrechen, Übelkeit und Dumping-Beschwerden erneut hospitalisiert werden. Blutungen und Ulcera an Anastomose, proximalem und distalem Magen und Duodenum hatten 4,8 % der Patienten. Eine Aufhebung des gastric bypass durch Sprengung der Klammernaht zeigten 1,3 % der Patienten. Die Reflux-Gastritis ist bei dem großen Anteil an gastrojejunalen Bypass-Operationen mit 0,8 % mit Sicherheit unterrepräsentiert. Etwa 6 % der operierten Patienten zeigten nicht die angestrebte Gewichtsreduktion. Als Ursache kommen ein zu großes Volumen des proximalen Magenteils und eine zu weite Anastomose in Frage.

Wie beim jejunoilealen Bypass kann es auch bei Patienten mit gastric bypass, die zunächst eine befriedigende Gewichtsreduktion aufwiesen, zu einer erneuten Zunahme des Gewichtes durch eine Adaption des proximalen Magens kommen.

6 SPEZIFISCHE PROBLEME DER METHODEN IN BEZUG AUF DEN MAGEN

6.1 Normale Physiologie des Magens

6.1.1 Morphologie

Am Magen werden 3 verschiedene Bereiche unterschieden, die jeweils mit typischen Drüsen und Zellen ausgekleidet sind:

1. Kardia: ein schmaler Ring distal des gastroösophagealen Übergangs mit tubulären Drüsen, die vorwiegend schleimproduzierende Zellen enthalten.

2. Fundus-Corpus-Bereich: umfaßt ca. 75 % des gesamten Magens. Die Drüsen enthalten 4 Zelltypen:

   a) Schleimproduzierende Nebenzellen

   b) Säureproduzierende Belegzellen

   c) Pepsinproduzierende Hauptzellen

   d) Argentaffine (enterochromaffine) Zellen

3. Pylorusbereich: am Magenausgang ca. 15 - 20 % der Schleimhautoberfläche zusammen mit dem Magenantrum, wo sich im mittleren Drittel gastrinproduzierende G-Zellen nachweisen lassen.

   Die Pylorusdrüsen enthalten nur wenig Belegzellen und sezernieren hauptsächlich einen alkalischen Schleim sowie Elektrolyte.

6.1.2 Innervation und Blutversorgung

Die parasympathische Innervation erfolgt durch Zweige der anterioren und posterioren Vagusstämme. Die präganglionären efferenten Fasern des Vagus bilden Synapsen mit dem Ganglion des mesenterialen Auerbachschen Plexus und des submukösen Meissnerschen Plexus.

Die postganglionären Fasern der intramuralen Plexus innervieren die sekretorischen Zellen und sind an der Vermittlung lokaler, intramuraler Reflexe beteiligt. Die sympathische Versorgung erfolgt über die 6.-10. Spinalnerven, die hauptsächlich in Ganglion coeliacum endigen. Von dort ziehen die postganglionären Fasern zum Magen. Die meisten dieser Fasern begleiten die Magenarterien und durchflechten sich innerhalb der Magenwand mit Vagusfasern.

Das autonome Nervenzentrum des Magens schließt auch afferente Fasern ein, auf denen viszerale Schmerzempfindungen und vago-vagale Reflexe geleitet werden, welche die Magensekretion beeinflussen.

Die Blutversorgung erfolgt über 3 Äste des Truncus coeliacus (A. gastrica sinistra, A. lienalis, A. hepatica communis).

6.1.3 Sekretion

Die Sekretion wird in die kephale, gastrale und intestinale Phase unterteilt (16):

1. Kephale Phase: dabei erfolgt eine direkte Stimulation über eine sensorische Reizung des N. vagus. Hierbei laufen bedingte Reflexe ab, die z.B. durch Anblick, Geruch oder Vorstellung appetitanregender Speisen ausgelöst werden (Pavlov).

2. Gastrale Phase: sie beginnt mit dem Eintritt der Nahrung in den Magen, wobei die Freisetzung von Gastrin in erster Linie über Presso- und Chemorezeptoren erfolgt, die auf den Distensionsgrad und den pH-Wert im Antrum ansprechen (29). In zweiter Linie beeinflußt der Vagus durch seine direkte Wirkung auf die Belegzellen und die G-Zellen des Antrums weiterhin die Sekretionsleistung.

3. Intestinale Phase: Sie wird eingeleitet sowohl durch Übertritt von saurem Magensekret in das Duodenum als auch durch die Dehnung des Duodenums an sich. Die im Duodenum und oberen Jejunum nachgewiesenen G-Zellen setzen enterales Gastrin frei, das stimulierend auf die Fundusdrüsen einwirkt (81). Die gleichzeitig ausgeschütteten Enterohormone mit hemmender Wirkung auf die Säuresekretion (wie z.B. Sekretin, Cholezystokinin und GIP, gastric inhibitory polypeptide) erschweren die Beurteilung des genauen Ablaufs (64).

Zusammengefaßt erfolgt also die Stimulation der HCL-produzierenden Belegzellen in erster Linie auf zwei Wegen:

1. direkt über den N. vagus mit Acetylcholin als Transmitter
2. durch das Gastrin

6.1.4 Acetylcholin

Acetylcholin wirkt als Transmitter der Nervenerregung zwischen prägang-

lionären und postganglionären autonomen Neuronen und wird kontinuierlich aus den die Parietalzellen umgebenden Nervenendigungen freigesetzt.

Cholinerge Impulse, die zu erhöhter Acetylcholinfreisetzung an den Belegzellen führen, können durch Aktivierung der Vaguszentren, durch Insulinhypoglykämie und cholinerge Reflexe ausgelöst werden. Diese Reflexe lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

1. kurze oder lokale Reflexe, die intramural verlaufen
2. lange, sogenannte vago-vagale Reflexe, die über, außerhalb des Magens verlaufende, Nervenfasern des N. vagus laufen.

Acetylcholinfreisetzende Vagusimpulse beeinflussen die Magensaftsekretion auf mindestens drei verschiedenen Wegen:

1. sie wirken direkt auf die Belegzellen
2. sie setzen Gastrin aus der Antrumschleimhaut frei
3. sie beeinflussen die Empfindlichkeit der Belegzellen gegen andere Reize (z.B. Gastrin)

Grossmann (29) postulierte, daß sowohl die kephale als auch die gastrale Phase der Magensäuresekretion durch cholinerge Reflexe vermittelt wird. Nach dieser Hypothese wäre Acetylcholin der gemeinsame Mediator aller Mechanismen, die Gastrin freisetzen und die Belegzellen stimulieren. Diese Vorstellung wurde jedoch in Frage gestellt durch die Beobachtung, daß die Gastrinfreisetzung auf einen natürlichen Stimulus, wie etwa Nahrungsaufnahme, nicht durch Atropin gehemmt werden kann.

Der Mechanismus der Stimulation von Belegzellen durch Ach ist nicht bekannt. Es wird angenommen, daß die Belegzellen einen spezifischen Rezeptor für Ach besitzen.

6.1.5 Gastrin

Biochemie, Metabolismus und biologische Bedeutung, soweit diese gesichert sind (89),

1. Biochemie. Es gibt drei biologische aktive Formen des Gastrins, die die Magensaftsekretion stimulieren: das sogenannte "big gastrin" oder G-34, das "little gastrin" oder G-17 und das "minigastrin" oder G-14 mit jeweils 34,17, und 14 Aminosäuren. Der wirksame Teil des Moleküls ist dabei ein Tetrapeptid mit terminaler Carboxylgruppe. Dieser Teil allein hat die gleiche biologische

Aktivität wie das Ganze Molekül (87).

2. Metabolismus. Der Abbauort bzw.-mechanismus ist nur teilweise bekannt. Kleinere Gastrinmolekülfragmente werden in der Leber abgebaut und über die Galle ausgeschieden (82). Offensichtlich spielt aber auch die Niere beim Abbau und der Ausscheidung eine große, aber noch nicht im einzelnen bekannte, Rolle. Dies ist als Schluß aus der Tatsache zu ziehen, daß die Serumgastrinspiegel bei Patienten mit chronischer Niereninsuffienz stark erhöht sind (22).

   Hundeversuche zeigten, daß pro Nierenpassage ca. 30 % des arteriellen Gastrins im Glomerulum filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert und metabolisiert werden.

3. Biologische Bedeutung. Die Tatsache, daß G-14 und G-17 eine Halbwertszeit von 5 Minuten haben, während G-34 eine HWZ von 42 Minuten aufweist, deutet darauf hin, daß G-17 in der Initialphase der Nahrungsaufnahme eine grössere Rolle spielt, während G-34 für eine prolongierte Wirkung in der Postprandialphase sorgt.

6.1.6 Faktoren, die die Gastrinausschüttung fördern

1. Nervus vagus über Acetylcholin. Es gibt keinen Zweifel, daß bei Hunden eine vagale Erregung durch Scheinfütterung oder Insulinhypoglykämie eine Gastrinausschüttung verursacht. Diese Wirkung kann durch Vagotomie aufgehoben werden (21).

   Mehrere Untersuchungen am Menschen sprechen ebenfalls dafür, daß die vagale Stimulation sowohl über eine Gastrinausschüttung als auch über eine direkte cholinergische Wirkung auf die Parietalzellen erfolgt (54).

2. Eine Dehnung des Magens beim Hund bewirkt eine Gastrinausschüttung, was durch Atropin blockiert werden kann (23). Beim Menschen bewirkt die Dehnung des intakten Magens zwar eine Erhöhung der Magensäure, aber keine Erhöhung der Serumgastrinspiegel (77).

3. Nahrungsaufnahme durch pH-Erhöhung einerseits - Benetzung der Antrumschleimhaut mit alkalischem Nahrungssaft - und direkte Stimulation der Gastrinausschüttung durch die Aminosäuren in der Nahrung andererseits, wobei vor allem Tryptophan und Phenylalanin

als potenteste Stimulatoren gefunden werden (20). Im einzelnen zeigte sich gerade bei diesen Untersuchungen, daß der hauptsächliche postprandiale Serumgastrinanstieg zu Lasten des G-17 geht (84), wie oben schon ausgeführt.

4. Chemische Faktoren

a) Calcium stimuliert die Gastrinausschüttung, sowohl bei oraler (46) als auch bei intravenöser Verabreichung (67).

b) Epinephrin (Adrenalin), intravenös verabreicht, steigert ebenfalls die Gastrinausschüttung (21). Andererseits wird unter körperlicher Belastung zwar mehr Adrenalin, aber nicht mehr vermehrt Gastrin ausgeschüttet; d.h. unter physiologischen Bedingungen ist die Wirkung des Adrenalins auf Gastrin vermutlich unerheblich (33).

c) Bombesin, ein Peptid, das aus Froschhaut isoliert wurde, ist sowohl beim Hund (38) als auch beim Menschen (5) als potenter Stimulus für die Gastrinausschüttung nachgewiesen worden.

d) Gallensalze verursachen ebenfalls eine Gastrinausschüttung (12). Möglicherweise beruht dies auf der Fähigkeit der Gallensäuren, die Überflächenspannung herabzusetzen, was seinerseits dazu führen kann, daß lokal wirksame Stimulatoren, wie z.B. Acetycholin, besser angreifen können. Das bedeutet natürlich auch, daß Gallenreflux Ulcera ventriculi begünstigt, bzw. erklärt dies die besseren Ergebnisse bei reflux-vermeidender Op. (z.B. Roux-Y-Schlinge).

6.1.7 Faktoren, die die Gastrinausschüttung hemmen

1. Acetylcholin-vermittelte Vagusreize. Der Vagus führt nicht nur stimulierende, sondern auch inhibierende Fasern mit (25). Der Beweis, daß Ach-vermittelte Reize eine Hemmung der Gastrinausschüttung herbeiführen können, wurde durch die Beobachtung geführt, daß Bethanechol, ein Cholinergikum, die Gastrinausschüttung auf Bombesin bei Hunden vermindert (84).

Die Tatsache. daß die Gastrinspiegel nach proximal selektiver Vagotomie signifikant höher (26) als bei der trunkulären Vagotomie (8) lagen, jeweils verglichen mit den Spiegeln vor den Operationen, läßt den Schluß zu, daß der Hemmechanismus im proximalen Magen arbeitet.

2. Magensäure durch pH-Erniedrigung. Alle Stimulatoren der Gastrinausschüttung werden durch die pH-Erniedrigung mit direkter Wirkung auf Antrum-G-Zellen unterdrückt.

3. Chemische Hemmung. Es gibt mindestens 6 Polypeptide, die die Gastrinausschüttung der G-Zellen hemmen: Sekretin (86), Glukagon (8), Cholecystokinin (15), VIP, vasoactive intestinal peptide (66), GIP, gastric inhibitory peptide (66), STH (65) und Calcitonin (7). Ob diese Hemmung physiologischerweise von Bedeutung ist, ist nicht geklärt.

   Im weiteren wurde eine gastrinsekretionshemmende Wirkung des Lithiums gefunden (45). Prostaglandin E_2 wirkt über einen lokalen Effekt an der Antrummukosa gastrinsekretionshemmend. Intravenöse Verabreichung war wirkungslos.

6.2 Gastrin nach Magenoperationen (11)

6.2.1 Verschiedene Wechselwirkungen

In der Vergangenheit wurde bei der chirurgischen Therapie des Ulkusleidens die Antrektomie eingeschlossen, um die Säuresekretion zu senken, weil man annahm, daß die Antrummukosa die Hauptquelle des Gastrins ist. In der Zwischenzeit wurde jedoch auch im oberen Jejunum Gastrin nachgewiesen (11). Außerdem wurden im Bulbus duodeni und im Antrum ähnliche Konzentrationen von Gastrin gefunden, während im distalen Duodenum nur niedere Konzentrationen nachzuweisen waren (57).

Die basalen Serumkonzentrationen waren nur leicht erniedrigt nach Gastroduodenostomie (Billroth I), aber deutlich erniedrigt nach Gastrojejunostomie (Billroth II) (81). Wenn zusätzlich der Bulbus duodeni reseziert wurde, waren die basalen Serumgastrinkonzentrationen signifikant erniedrigt (14).

Die postprandiale Gastrinausschüttung ist nach Antrektomie und B-I-Resektion deutlich erniedrigt (81). Auf der anderen Seite wird nach B-II-Anastomose keine Gastrinausschüttung beobachtet (43). Zweifellos wird bei Patienten mit B-I das Gastrin vom Duodenum ausgeschüttet, es ist aber noch nicht geklärt, ob chemische Faktoren, Dehnung, Säureneutralisation oder eine Kombination dieser drei den Hauptstimulus für die duodenale Gastrinausschüttung darstellen (8).

Das Ausmaß der duodenalen Gastrinausschüttung kann bei B-II-Patienten gezeigt werden, wenn zur Behandlung eines ernsten Dumping-Syndroms die Duodenalpassage wieder hergestellt wird.

Bei einigen Patienten konnte nach B-II-Resektion eine leichte Gastrinausschüttung beobachtet werden. Amdrup und Mitarbeiter (2) stellten aber fest, daß rezidivierende petische Ulzera nur bei Patienten auftraten, bei denen Antrumteile im Magenrest verblieben waren. Nach Resektion dieser Antrummukosa verschwand die postprandiale Gastrinausschüttung und es traten keine Ulzera mehr auf.

Die Wechselwirkung zwischen N. vagus und Gastrin beinhaltet Gastrinausschüttung durch lokale Stimuli und das Verhalten von Serumgastrin und Antrummukosagehalt an Gastrin nach Vagotomie (10).

Vagale Stimulation durch elektrische Impulse (88), Scheinfütterung (54) und Insulinhypoglykämie (79) bewirkte einen Anstieg des Serumgastrinspiegels beim Menschen und verschiedenen Tieren.

Verschiedene Untersuchungen während der letzten Jahre haben gezeigt, daß sowohl eine trunkuläre Vagotomie als auch eine selektive als auch eine supraselektive Vagotomie einen Anstieg des Serumgastrinspiegels bei Mensch und Tier bewirken (40); dagegen sind futterstimulierende Gastrinspiegel und die postprandiale Gstrinausschüttung nur leicht erhöht (10). Eine Erklärung für den erhöhten Gastrinspiegel bei konstantem pH nach Vagotomie liegt vielleicht in der erhöhten Gastrinkonzentration in der Antrummukosa (6).

6.2.2 Verhältnisse nach gastrojejunalem Bypass

1966 führten Mason und Ito (47) den gastrischen Bypass zur Behandlung der krankhaften Fettsucht ein. Mason hatte zu dieser Methode gefunden über die Beobachtung, daß Patienten mit Billroth-II-Anastomose, die aus verschiedenen Indikationen operiert worden waren, postoperativ ungenügend an Gewicht zunahmen. Um die Operation reversibel zu machen wurde anstelle der Resektion der Bypass gewählt (10).

Dabei wird ein Fundussegment von 15 - 30 % des Magens mit dem oberen Jejunum mit einer Öffnung von 12 mm anastomosiert. Der distale Magenteil wird durch Klammernaht vom Fundussegment getrennt. Exakte Angaben über Operationsdetails finden sich bei Mason (48), oder bei Kark und Burke (41).

Die Vorstellung war, soviel säureproduzierende Mukosa mit dem Antrum aus der Passage auszuschließen, daß die normale Rückkoppelungsregulation erhalten bleiben würde. In einem Versuch an Hunden wurde zum einen bewiesen, daß die Säureproduktion durch den Bypass fast genauso stark unterdrückt wurde wie durch Resektion und zum anderen, daß die Säureausschüttung bei weitgehender Exklusion deutlicher erniedrigt war, wie wenn nur das Antrum umgangen wurde.

Später zeigte Mason (50) bei Patienten mit extremer Adipositas, daß durch den Bypass die postprandiale Serumgastrinerhöhung schwächer war als zuvor. Es zeigte sich aber auch, daß bei den meisten Patienten mit peptischen Ulzera in der Vorgeschichte die Säuresekretion auch nach Bypass erhöht war; das bedeutet, daß der Bypass für die Geschwürserkrankheit an sich keine Behandlungsmöglichkeit darstellt.

Diese Feststellung trafen auch Printen und Owensby (64), die eine Studie zur vagalen Reaktion des ausgeschlossenen Magenteils nach Bypass-Op. machten. Aufgrund von Stimulationsversuchen mit Histamin, Insulin und Essen konnten sie zeigen, daß die Sekretionsleistung bei intaktem N. vagus nach Bypass praktisch unverändert ist.

In dem Bericht von 1976 übersieht Mason (49) ein Patientenkollektiv von 393, bei dem in sieben Fällen oder 1,8 % Anastomosenulzera auftraten, was etwa dem Erkrankungsrisiko in der durchschnittlichen Bevölkerung entspricht. In einer anderen Statisitik von ihm sind es 19 von 653, 2,9 % (52, 63).

Aus Messungen vor und nach Operationen zog Mason noch folgende Schlußfolgerungen:

1. Der gastrische Bypass senkt bei den meisten Patienten die gastrinstimulierende Säuresekretion.

2. Bei den meisten fettsüchtigen Patienten erfolgt die Säureausschüttung unter Antrumkontrolle, was in einem guten Ergebnis der Bypassoperationen bestätigt wird.

3. Es scheint jedoch, daß bei einigen Fettsüchtigen und bei den meisten Geschwürspatienten die Säureausschüttung vorwiegend unter vagaler Kontrolle abläuft. Dementsprechend ist der Operationserfolg bezüglich der Regulation der erhöhten Säuresekretion relativ gering.

Husemann operierte zwischen 1976 und 1979 91 Patienten mit extremen Über-

gewicht (36).

Das Magensaftvolumen sank sowohl nüchtern wie stimuliert nach der Operation ab. Auch die HCl-Produktion war stark eingeschränkt. Der Serumgastrinspiegel betrug vor der Operation 110 ng/ml (Norm: 20 - 150 ng/ml). Eine signifikante Änderung, vor allem ein Anstieg, wurde nach der Operation nicht beobachtet! Die Operationsletalität betrug etwa 1 % (1/91). Die Häufigkeit an Wundheilungsstörungen entsprach den bei Adipösen bekannten Zahlen. Bei zwei Patienten kam es während zweier Jahre zu therapiebedürftigen Anastomosenulzera; das entspricht 1 % pro Jahr.

Murphy et al. (56) berichten in ihrer Studie von einer Komplikationsrate von 169/700 = 14,9 %, die sich folgendermaßen verteilt:

Splenektromie 4,9 %, Nahtsprengung 1,7 %, Hernien 1,4 %, Wundinfektionen 1,3 %, Refluxgastritis 1 %, subphrenische Abszesse 0,9 %, Lungenembolie 0,7 % und Ausgangsstenose, Dünndarmverschluß und Pouchperforation zusammen 0,4 %; dabei mußten 9,4 % der Patienten erneut stationär aufgenommen werden und insgesamt 6,6 % erneut operiert werden. Anastomosenulzera werden nicht berichtet, ebensowenig bei Hermreck et al. (32).

Kark und Burke berichten über 1,8 % Anastomosenulzera und eine Mortalität von 2,8 % (41).

Zusammenfassend kommen mehrere Autoren zu der Auffassung, daß der gastrojejunale Bypass zur Zeit, unter Berücksichtigung der Komplikationen und der Gewichtsabnahme die Operation der Wahl zur Behandlung der krankhaften Fettsucht unter oben genannten Indikationen darstellt. (z.B. 18,19,32,52).

SPEZIELLER TEIL

1 FRAGESTELLUNG

Seit der gastrojejunale Bypass als Methode zur Behandlung der extremen Adipositas eingeführt wurde, wiesen verschiedene Autoren auf ein erhöhtes Ulkusrisiko hin (1,49,50,51,62). Als Ursache käme eine postprandiale Hypergastrinämie in Frage. Man könnte sich vorstellen, daß im Magenantrum, welches aus der Passage ausgeschlossen ist, aufgrund eines negativen feed-back-Mechanismus vermehrt Gastrin produziert wird. Diese Stimulation könnte zur peptischen Geschwürskrankheit führen.

Ziel der Arbeit war es daher, folgende Fragen zu beantworten:

Inwieweit verändert sich das postprandiale Gastrinsekretionsprofil,

1. bei Tieren, bei denen ein gastrojejunaler Bypass angelegt wurde,
2. bei Tieren, die nach der Gastroplastikmethode operiert wurden,

im Vergleich zu nicht operierten Kontrolltieren.

2 MATERIAL

a) Als Versuchstiere wurden Göttinger Zwergschweine verwendet.

b) Operationsart.

Durch die Art der Operation ergaben sich 3 Versuchstiergruppen:

- G-Tiere (n = 7)
- Y-Tiere (n = 8)
- K-Tiere (n = 7)

Bei den G-Tieren wurde eine sogenannte Gastroplastik durchgeführt (s.Abb. 4), d.h. mit einem Klammerapparat wurde der Magen in einen kleinen proximalen pouch und in einen größeren Restmagen unterteilt. Durch Auslassen zweier Klammern großkurvaturseits ergab sich eine Drainageöffnung von 15 - 20 mm Durchmesser. Modifizierend wurde der Magen zwischen den beiden Klammernähten völlig durchgetrennt, da sich zu Beginn des Versuchs gezeigt hatte, daß die Klammernaht alleine nach einer gewissen Zeit wieder aufplatzte.
Bei dieser Operation wurde streng darauf geachtet, den N. vagus anterior intakt zu halten.

Bei den Y-Tieren wurde ein gastrojejunaler Bypass (s.Abb. 4) angelegt; das entspricht einer subtotalen B-II-Resektion mit enger Gastrojejunostomie und einer Y-Anastomose nach Roux, um einen galligen Reflux zu vermeiden.

K-Tiere waren nicht operierte Kontrolltiere, die denselben Stimulationsversuchen wie die beiden anderen Gruppen ausgesetzt wurden.

c) Stimulationsmittel

Zur Futterstimulation kam ein standardisiertes Mittel der Marke Altromin 9023 mit folgendem Inhalt zur Anwendung.

Inhalt des Altromin 9023:

13,00 % Rohprotein	8,50 % Rohasche
0,23 % Methionin	0,95 % Calcium
0,55 % Lysin	0,65 % Phosphor
2,00 % Rohfett	0,20 % Natrium
13,00 % Rohfaser	0,20 % Magnesium

Zusatz je kg: 15 000 IE Vit. A
600 IE Vit. D_3
75 IE Vit. E

Zur Acetylcholinstimulation wurde Acetylcholinhydrochlorid ($C_7H_{16}C1\ NO_2$) 1 %-ig der Fa. Merck mit der Chargen-Nr. 0050412, (Mol-Gew. 181,66) verwendet.

Zur Bombesinstimulation wurde Bombesin (BBS) der Fa. Paesel mit der Katalog-Nr. 24 - 617 - 113 verwendet.

Aminosäurensequenz des BBS:

Pyr - Glu - Arg - Leu - Gly - Asn - Glu - Trp - Ala - Val - Gly - His - Leu - Met - NH_2

Wirkung des BBS auf die Gastrinausschüttung:

BBS ist der stärkste beim Menschen bekannte Gastrinausschüttungsstimulator. Die Magensäuresekretion wird hauptsächlich durch Gastrinausschüttung von Antrum-G-Zellen ausgelöst, wenn auch andere Mechanismen beteiligt sein können. Bei Patienten nach Antrektomie wurde kein signifikanter Anstieg des Serumgastrins nach Bombesininfusion beobachtet. Andererseits konnten Sekretin- und Glukagongaben bombesinstimulierte Gastrinspiegel nicht senken (13).

Man kann nur vermuten, daß Bombesin eine physiologische Rolle in der Gastrinausschüttung beim Menschen spielen könnte. Grossmann (30) z.B. betrachtet das Bombesin als den wahrscheinlichen Neurotransmitter der vagalen Stimulation der Gastrinausschüttung.

Verabreichung von steigenden Dosen Bombesin bei fünf gesunden Freiwilligen ergab ausgeprägt dosisabhängige Gastrinausschüttungskurven mit jeweiligen Spitzenwerten in den ersten fünf Minuten der Infusion.

Alle Beobachtungen, die Gastrinausschüttung betreffend, weisen darauf hin, daß Bombesin direkt auf die G-Zellen wirkt, indem es die vagale Gastrinausschüttung reguliert.

3 METHODIK DER STIMULATIONSVERSUCHE

a) Futterstimulation: 500 gr Altromin 9023 wurden in 2000 cm^3 40 %-iger Glukoselösung aufgelöst. Die Tiere bekamen jeweils 200 ml via Magensonde verabreicht.

b) Acetylcholinstimulation: Das 1 %-ige Acetylcholinchlorid wurde in 0,15 molarer Natriumkarbonatlösung gelöst; davon bekamen die Tiere 15 ml/kg KG peroral verabreicht.

c) Bombesinstimulation: Die Tiere bekamen in einer Serie 10 ng/kg KG und in einer anderen Serie 20 ng/kg intravenös injiziert.

d) Abnahme der Proben: Den Tieren wurden in Zeitabständen entsprechend nachfolgenden Tabellen Blutproben von jeweils 6 ml aus der A.subclavia entnommen. Diese wurden zentrifugiert und das Serum bis zur Auswertung bei - 20^{o} C eingefroren.

4 BESTIMMUNG DER SERUMGASTRINWERTE mittels Radioimmunoassay, dessen Antikörper mit Schweinegastrin kreuzreagiert

Verwendet wurde der gastrin radioimmunoassay kit der Firma cis-CEA-SORIN (ref. GASK + GASK-M)

Im Reagenziensatz sind enthalten:

- Gastrin J^{125} markiert
- hochreines, synthetisch hergestelltes Gastrin (G-17) als Standard. Mit ihm wurde eine Verdünnungsreihe angefertigt mit Gastrinkonzentrationen ausgehend von 800 pg/ml bis 25 pg/ml.
- Gastrinantikörper
  erzeugt im Kaninchen durch mehrmalige Injektionen von an Rinderalbumin gekoppeltem Gastrin.
- Pufferlösung pH 8,4 - Veronalpuffer 0,02 mol.
- Pferdeserum
  zur Zugabe zu den Eichlösungen und verdünnten Proben, um identische Proteinkonzentrationen zu erreichen.
- Aktivkohlesuspension
  zur Adsorption des ungebundenen Gastrins.

Das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmungsmethode beruht auf der Bildung löslicher Antigen- Antikörperkomplexe. Durch Verwendung radioaktiv markierten Gastrins (mit J^{125}) und spezifischer Antikörper ist es möglich geworden, eine quantitative Bestimmung des Serumgastrins bis auf wenige pg durch Messung der gebundenen Radioaktivität mit dem Gammastrahler durchzuführen.

Während der Inkubation der Proben mit radioaktiv markiertem Gastrin, bildet sich nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewichtszustand zwischen markierten und nichtmarkierten Ag/Ak-Komplexen aus.

Die Inkubation erfolgt entweder:

für 18 - 24 Std. bei 4^{o} C oder
für 1,5 Std. bei 37^{o} C und dann
30 min. bei 4^{o} C.

Durch Aktivkohle erfolgt eine Trennung des gebundenen vom freien Gastrin. Freies, d.h. noch nicht an Antikörper gebundenes Gastrin, wird dabei an die Aktivkohle adsorbiert, die dann später abzentrifugiert wird. Die Fraktion des freien Gastrin, d.h. die Aktivkohlefraktion, wird nicht ge-

messen, stattdessen wird mit einem Teströhrchen die Gesamtaktivität bestimmt. Dieses Röhrchen enthält nur Gastrin J^{125} und Pufferlösung.

Bei allen Röhrchen muß die Durchschnittszählrate (DZR) ermittelt werden, indem die Untergrundzählrate subtrahiert wird und die einzelnen Messungen dann ermittelt werden. Angegeben werden die Zählraten in counts per minute.

Eichlösungen mit bekanntem Gastringehalt ermöglichen es, eine Eichkurve anzulegen, aus der später der zu bestimmende Gastringehalt der einzelnen Serumproben direkt abgelesen werden kann. Die Reagenzienleerwerte sind jeweils zu berücksichtigen.

Berechnet wird die Bindungskapazität in Prozent der Durchschnittszählrate der Lösung zur Messung der Gesamtaktivität.

$$(B/T_o)\ \% = \frac{(DZR_o - DZR_c)}{(DZR_T - DZR_c)} \cdot 100$$

Lösung O: dient der Ermittlung des Nullpunkts der Eichkurve und enthält Gastrin J^{125} und Antikörper zu gleichen Teilen.

Lösung T: dient zur Messung der Gesamtaktivität und enthält nur Gastrin J^{125} und Pufferlösung.

Lösung C: dient zur Berechnung des Reagenzienleerwertes.

Die Eichkurve wird angelegt, indem auf der Ordinate der Wert für B/B_o und auf der Abszisse der bekannte Gastringehalt (Eichlösungen) aufgetragen werden.

Die Berechnung erfolgt nach den Formeln:

$$(B/B_o)\ \% = \frac{(DZR_{st} - DZR_c)}{(DZR_o - DZR_c)} \cdot 100$$

Eichlösungen: DZR_{st} Durchschnittsrate der (Standard-)Eichlösung

$$(B/B_o)\ \% = \frac{(DZR_{sx} - DZR_{csx})}{(DZR_t - DZR_{csx})} \cdot \frac{(DZR_t - DZR_c)}{(DZR_o - DZR_c)} \cdot 100$$

Proben: DZR_{sx} Durchschnittszählrate der zu bestimmenden Probe.

DZR_{csx} Durchschnittszählrate des dazugehörigen Leerwertes.

Auf der Abszisse werden also Prozentsätze der Bindungskapazität aufgetragen. Dem Nullpunkt entsprechen dabei 100 %. Diese Prozentsätze werden über Durchschnittszählraten errechnet. Das Ergebnis einer Bestimmung läßt sich dann auf der Abszisse ablesen. Es wird dabei auf pg/ml umgerechnet. Es ergibt sich, daß nach Abzentrifugieren der Aktivkohle eine Probe mit hohem Gastringehalt eine niedrigere Durchschnittszählrate in der Zählkammer erreicht als eine Lösung mit niedrigem Gastrinspiegel.

Normalwerte:

In einer Tübinger Arbeit von K.H. Niessen, H. Steilner und G. Breucha (1978) werden die Normalwerte des Nüchterngastrins im Serum 17 gesunder Erwachsener wie folgt angegeben:

obere Grenze:	35 pg/ml
untere Grenze:	17 pg/ml
Mittelwert der logarithmischen Verteilung:	35 pg/ml

Es handelt sich dabei um ein Kollektiv von 17 Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren (16 - 75), bei denen morgens nach einer Fastenperiode von mindestens 4 - 6 St. die Nüchterngastrinwerte im Serum radioimmunologisch bestimmt wurden (G. Breucha).

Das Gastrin der Zwergschweine unterscheidet sich nur in einer Aminosäure von dem menschlichen. Dementsprechend sind die Bindungskurven der beiden Gastrine (siehe Abb. 5) fast identisch und die Ergebnisse ohne weiteres übertragbar.

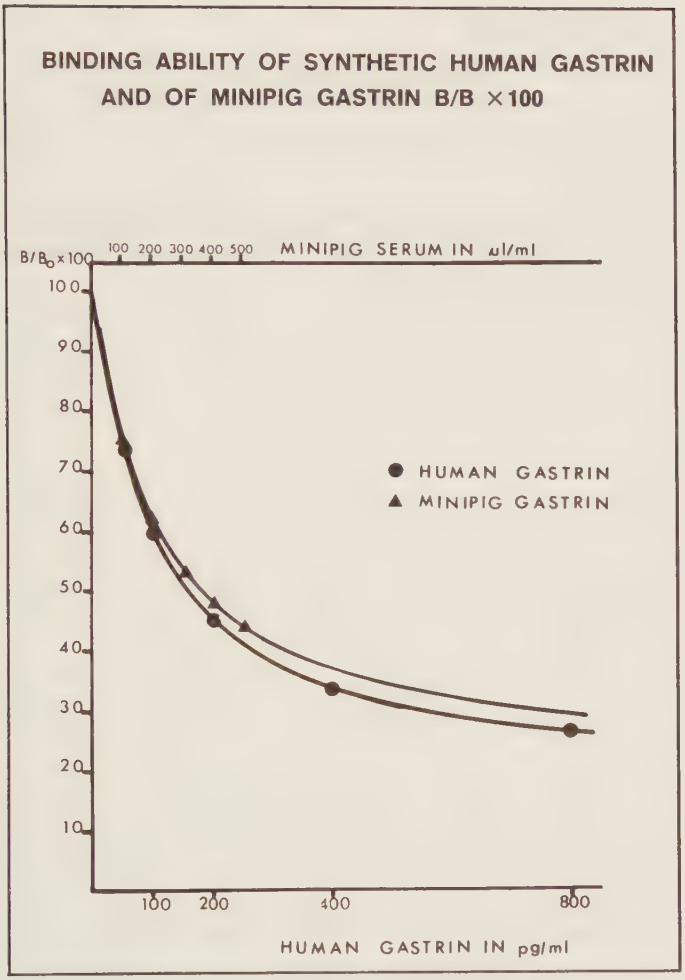

Abb. 5: Bindungsvermögen des synthetischen, menschlichen Gastrins sowie des Gastrins bei Göttinger Zwergschweinen.

5 STATISTISCHES VORGEHEN

Die einzelnen Versuchstierkollektive sind von verschiedener Größe. Es wurden die arithmetischen Mittelwerte $\bar{x}$ der Serumgastrinspiegelwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten der Probenentnahme und deren Standardabweichungen S_x errechnet.

Die einzelnen Kollektive wurden unter den gleichen Stimulationsbedingungen mit Hilfe des t-Tests miteinander auf signifikante Unterschiede geprüft (Signifikanzgrenze $p \leqq 0{,}05$).

6 ERGEBNISSE

Tab. 1: Gastrinwerte nach Futtermittelstimulation

G-Tiere, n = 7

Probenentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	29,83	34,21	34,31	35,09	33,7	33,89	37,43
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	6,8	7,0	9,8	6,7	10,1	6,9	6,8

Y-Tiere, n = 7

Probenentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	25,7	26,3	27,5	26,1	28,6	26,4	23,4
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	6,6	8,3	6,4	7,3	10,2	10,7	8,9

K-Tiere, n = 7

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	32,48	40,9	40,5	44,1	44,86	45,1	-
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	8,4	7,13	8,13	8,75	6,88	6,72	-

Signifikanztest zu Tab. 1

Futtermittelstimulation

	0	15	30	45	60	90	120	Integr.
		2,110	1,624	2,480	3,041	4,554	2,406	2,555
K/G		10	10	11	11	11	11	11
p	>0,05	<0,05	> 0,05	<0,025	<0,01	<0,005	<0,025	<0,025
		3,388	3,730	4,476	4,153	6,319	5,125	4,697
K/Y		10	11	11	11	13	11	11
p	<0,025	<0,025	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
		1,452	1,092	1,919	0,577	1,5077	1,651	1,724
G/Y		12	12	12	12	14	12	12
p	>0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

knapp nicht signifikant

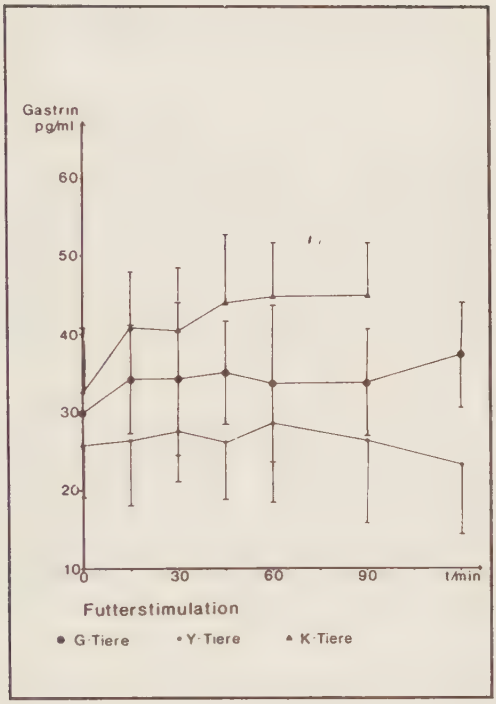

Abb. 6: Gastrinausschüttung der einzelnen Versuchstiergruppen zum jeweiligen Meßzeitpunkt nach Futtermittelstimulation (vgl.Tab. 1)

Auf die Stimulation mit Futtermittel reagiert die Kontrollgruppe deutlich am stärksten und am schnellsten. Am schwächsten reagieren die Tiere, die einen Roux-Y-bypass bekamen. Eine statistische Signifikanz gegenüber den gastroplasty-Tieren besteht jedoch nicht. (Die Gastrinwerte der einzelnen Kollektive wurden mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. Signifikanzgrenze $p = 0,05$.)

Tab. 2: Gastrinwerte nach Acetylcholinstimulation

G-Tiere, n = 7

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	75	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	32,6	40,4	40,0	42,6	40,0	40,2	40,5	38,
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	7,41	4,43	5,35	7,64	7,71	7,72	8,72	8,

Y-Tiere, n = 8

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	75	90	12
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	29,0	27,7	27,1	30,9	30,3	27,6	25,9	26,
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	5,62	5,42	6,13	8,93	7,30	7,60	8,11	6,

K-Tiere, n = 5

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	75	90	12
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	35,9	44,8	47,5	59,0	59,5	58,0	54,0	44
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	8,71	15,4	14,47	16,23	13,79	11,76	13,63	15

Signifikanztest zu Tab. 2

Acetylcholinstimulation

	0	15	30	45	60	90	120	Integr.
	0,714	1,074	1,615	2,305	3,461	2,416	1,095	2,481
K/G	10	10	10	9	10	10	10	10
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,025	<0,01	<0,025	>0,05	<0,05
	2,266	3,318	3,923	4,353	5,398	5,043	3,364	4,904
K/Y	11	11	11	11	11	11	11	11
p	<0,025	<0,01	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,01	<0,005
	1,067	4,160	3,633	2,249	2,017	2,905	2,795	3,969
K/Y	13	13	13	13	13	13	13	13
p	>0,05	<0,005	<0,01	<0,025	<0,05	<0,025	<0,025	<0,005

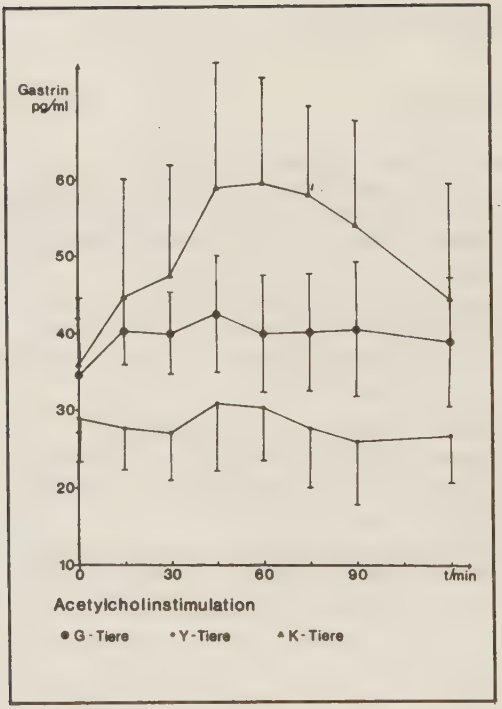

Abb.7: Gastrinausschüttung der einzelnen Versuchstiergruppen zum jeweilige Meßzeitpunkt nach Acetylcholinstimulation (vergl. Tab.2)

Bei der Stimulation mit Acetylcholin per os zeigen sich signifikante Unter schiede zwischen den drei Versuchstierkollektiven: Am stärksten reagiert die Kontrollgruppe mit intaktem Magen, während die G-Gruppe mit verzöger- ter Passage schwächer reagiert und die Y-Gruppe mit unterbrochener Passage und durchtrenntem N-Vagus deutlich am schwächsten reagiert. (Die Gastrin- werte der einzelnen Kollektive wurden mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. Signifikanzgrenze $p = 0,05$).

Tab. 3: Gastrinwerte nach Bombesinstimulation (10ng/kg KG)

G-Tiere, n = 5

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	25,7	34,6	33,1	33,1	33,0	32,5	32,6
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	6,43	7,64	7,09	6,57	6,32	9,55	6,83

Y-Tiere, n = 5

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	25,5	35,5	31,5	31,7	30,9	27,5	26,0
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	7,98	14,97	11,97	11,97	12,39	9,48	8,81

K-Tiere, n = 4

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	30,6	34,6	35,2	35,1	35,8	28,25	30,6
Standardabweichung $S_{\bar{x}\pm}$	4,58	5,28	8,45	5,44	7,63	8,95	8,56

Tab. 4: Gastrinwerte nach Bombesinstimulation (20ng/kg KG)

G-Tiere, n = 6

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	27,3	35,2	35,3	38,3	38,1	33,8	32,9
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	6,57	10,38	11,75	11,16	8,59	6,4	6,04

Y-Tiere, n = 5

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	22,6	28,5	29,4	28,6	30,8	23,5	21,8
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	4,04	5,62	5,42	4,08	6,29	4,92	4,56

K-Tiere, n = 6

Probeentnahme nach min.	0	15	30	45	60	90	120
Mittelwerte $\bar{x}$ (pg/ml)	23,4	35,1	33,5	31,1	33,0	33,9	30,2
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$	3,32	5,64	8,11	4,98	6,86	8,29	9,0

Signifikanztest zu Tab. 4

Bombesinstimulation (20ng/ml KG)

	0	15	30	45	60	90	120	Integr.
	0,637	0,378	1,049	1,213	0,655	0,487	0,169	1,889
K/G	10	10	10	8	10	10	10	10
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	1,567	2,515	1,429	1,545	1,048	2,931	2,324	1,151
K/Y	9	9	9	9	9	9	9	9
p	>0,05	<0,025	>0,05	>0,05	>0,05	<0,025	<0,025	>0,05
	1,817	0,896	0,670	0,576	1,095	2,376	2,651	3,033
G/Y	9	9	9	9	9	9	9	9
p	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,025	<0,025	<0,025

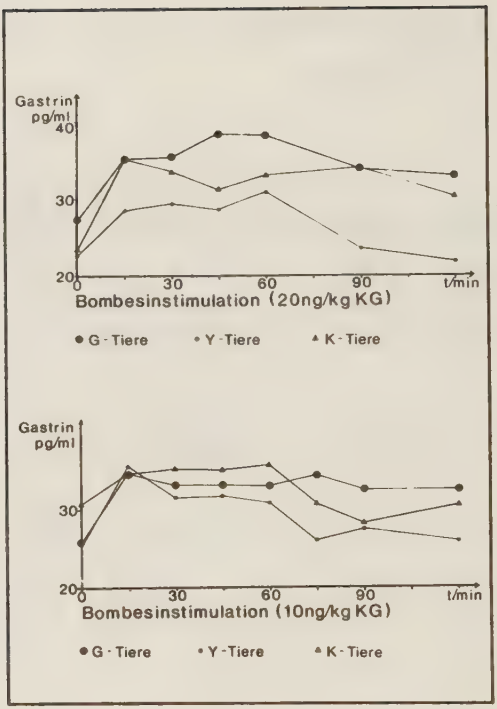

Abb.8: Gastrinausschüttung der einzelnen Versuchstiergruppen zum jeweili
Meßzeitpunkt nach Bombesinstimulation (vgl. Tab.3 und Tab. 4).

Die Y-Tiere reagieren bei der Stimulation mit Bombesin wiederum am schwächsten, während die G-Tiere auf Bombesin teilweise stärker reagieren allerdings knapp nicht signifikant. (Die Gastrinwerte der einzelnen Kollektive wurden mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. Signifikanzgrenze $p = 0{,}05$.).

Tab. 5: Integrale der Flächen unter den jeweiligen Mittelwertskurven mit ihren Standardabweichungen

	Futtermittel-stimulation	Acetylcholin-stimulation	Bombesinstimulation (10ng/kg KG)	Bombesinstimulation (20ng/kg KG)
G-Tiere	4228,86 945,32	4986,96 682,05	4101,90 658,96	4794,38 785,98
Y-Tiere	3375,28 888,99	3467,34 783,89	3776,40 1404,30	3531,00 537,48
K-Tiere	5554,40 928,69	6594,75 1539,70	3716,58 1326,62	4078,18 671,95

siehe Abb. 9 folgende Seite

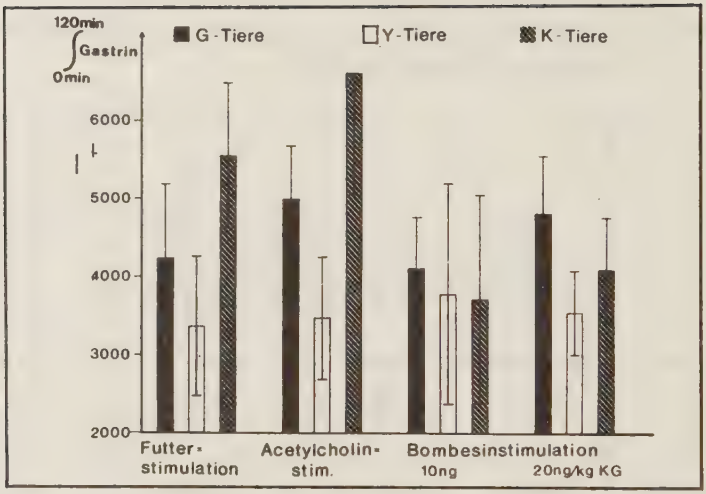

Abb. 9: Gastrinausschüttung der einzelnen Versuchstiergruppen während des gesamten Meßzeitraumes bei Futtermittel-, Acetylcholin- und Bombesinstimulation.

Abb. 9 gibt einen Überblick über die gesamte, während des Meßzeitraumes, ausgeschüttete Gastrinmenge der einzelnen Versuchstiergruppen. Dabei zeigt sich deutlich die im Vergleich der G-Gruppe, vor allem aber gegenüber der K-Gruppe, geringe Gastrinausschüttung der Y-Gruppe.

Die G-Gruppe fällt gegenüber der K-Gruppe bei der Futtermittel- und Acetylcholinstimulation deutlich weniger ab als die Y-Gruppe; bei der Bombesinstimulation übertrifft sie die K-Gruppe sogar leicht.

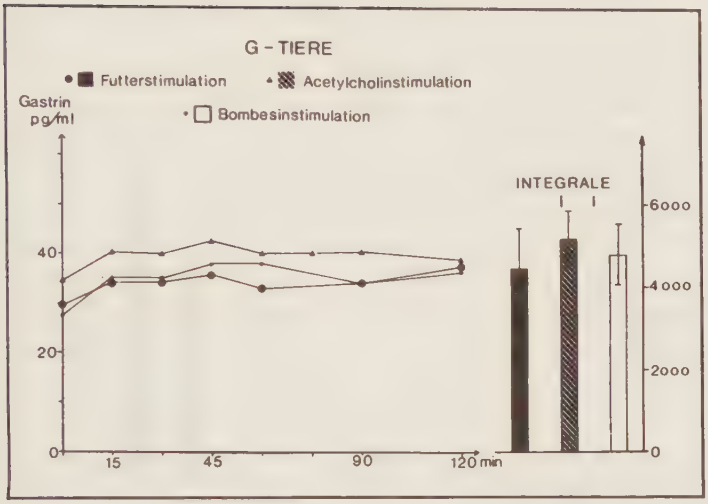

Abb. 10: Gastrinausschüttung bei G-Tieren unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.

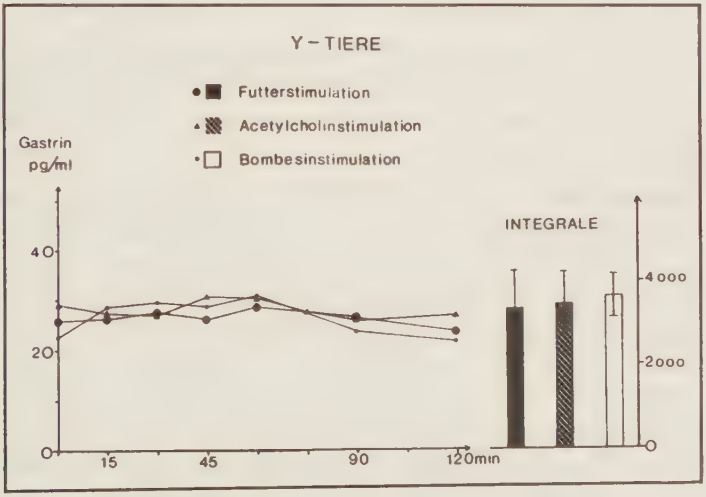

Abb. 11: Gastrinausschüttung bei Y-Tieren unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.

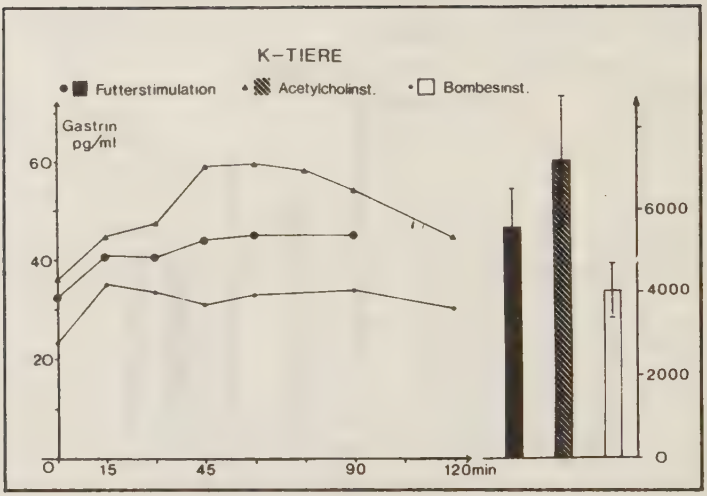

Abb. 12: Gastrinausschüttung bei K-Tieren unter verschiedenen Stimulations bedingungen

In Abb. 10, 11 und 12 wird die Gastrinausschüttung unter verschiedenen Stimulationsbedingungen bei jeder einzelnen Versuchstiergruppe dargestellt Dabei zeigen sich lediglich in der Gruppe der Kontrolltiere bedeutsame Unterschiede.

Mit peroral verabreichtem Acetylcholin wird im Vergleich zu Futter oder intravenös verabreichtem Bombesin die stärkste Stimulation erzeugt.

DISKUSSION

Die chirurgische Behandlung der krankhaften Fettsucht findet insbesondere in den Vereinigten Staaten eine breite Anwendung, obwohl sie nicht unumstritten ist. Von den bisher propagierten verschiedenen Operationsverfahren wird zur Zeit der gastrojejunale Bypass als die Operationsmethode propagiert, die hinsichtlich der geringen Komplikationsrate und des angestrebten Gewichtsverlusts die besten Resultate ergibt. Zu den Komplikationen zählen Analstomosenulcera, die bei einigen Autoren in 1 - 3 % der Fälle beobachtet werden konnten (36, 41, 49, 53, 63). Zum einen werden die Ulcera als stasebedingt angesehen, andererseits muß analog zum zurückbelassenen Antrumrest nach B II-Magenresektion eine Hypersekretion des in der Passage belassenen Magenteils auf dem Boden einer Hypergastrinämie diskutiert werden (3). In der Literatur sind bisher lediglich Ergebnisse von Mason (50) zu finden, laut derer die gastrinstimulierte Säuresekretion im distalen, aus der Nahrungskette ausgeschalteten Magenanteil nach Gastric Bypass vermindert ist. Husemann konnte bei Patienten mit gastrojejunalem Bypass keine Erhöhung der basalen Gastrinwerte feststellen (37). Da beide Arbeiten eine postprandiale Hypergastrinämie nach Magen-Bypass-Operationen nicht ausschließen, wurde in einer tierexperimentellen Studie an Göttinger Miniaturschweinen der gastrojejunale Bypass und die Gastroplasty hinsichtlich ihrer Gastrinsekretion untersucht. Als Kontrolle dienten Tiere mit Scheinoperationen.

Analog zum Billroth II mit zurückbelassenem Antrumrest wäre nach gastrojejunalem Bypass eine Hypergastrinämie zu erwarten, wohingegen bei der Gastroplasty bei erhaltener Magen- und Duodenalpassage weitgehend unauffällige Gastrinwerte zu postulieren wären. Neben der direkten Stimulierung der Gastrin-produzierenden Zellen im Antrum durch Vagusreiz, Aminosäuren, Alkohol und Distension der Magenwand unterliegt die Gastrinsekretion einer sensiblen Regulation durch den intragastralen pH-Wert. So konnte u.a. gezeigt werden, daß sich die Gastrinsekretion umgekehrt proportional der Säuresekretion verhält. So haben Patienten mit Ulcus ventriculi und niedriger Säuresekretion eine statistisch signifikant höhere Gastrinsekretion (16). Die Ergebnisse von Bedi (12), der durch Berieselung des Magenantrums mit Gallensaft eine erhöhte Gastrinausschüttung dokumentieren konnte, bestätigen die pH-Abhängigkeit der G-Zelle. Da beim gastrojejunalen Bypass der Großteil des distalen Magens einschließlich Antrum außerhalb der Nahrungspassage in situ belassen bleibt und somit die Möglich-

keit eines duodenogastralen Refluxes alkalischen Dünndarminhaltes gegeben ist, mußte die Möglichkeit einer Hypergastrinämie in Erwägung gezogen werden.

Zur Abklärung dieser Fragen wurden die Tiere durch intragastrale Applikation eines Standardfutters und einer Acetylcholinlösung Stimulationsversuchen unterzogen. Zum Ausschluß einer möglichen G-Zell-Hypoplasie wurden Stimulationsversuche durch intravenöse Gabe von Bombesin gemacht.

Unter Futtermittelstimulation konnte gezeigt werden, daß die Kontrolltiergruppe die höchste Gastrinsekretion aufweist. Die Tiergruppe mit Gastroplasty und verzögertem Übertritt des Futters aus dem proximalen Magenanteil in den distalen Magen zeigte einen verzögerten Gastrinanstieg nach Stimulationsbeginn mit geringeren Gastrinwerten. Eine indirekte Stimulation der Gastrinsekretion durch Nahrungsmittelapplikation beim gastrojejunalen Bypass konnte nicht festgestellt werden. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Husemann (37).

Die lokale Applikation von Acetylcholin, das bei direktem Kontakt mit der G-Zelle einen Anstieg der Gastrinausschüttung bewirkt, zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Versuchstiergruppen. Die höchsten Gastrinwerte erreichten die Tiere aus der Kontrollgruppe (siehe Abb. 7). Jedoch bestand auch ein deutlicher Unterschied zwischen den Tieren mit Gastroplasty und den Tieren mit gastrojenunalem Bypass. Dies bestätigt die Ergebnisse von Jackson at al (39), nach denen nur der direkte Kontakt zwischen Acetylcholin und Gastrin-produzierender Zelle zu einer vermehrten Gastrinsekretion führt.

Seit den Untersuchungen von Impicciatore am Hund (38) und Basso am Menschen (5) ist bekannt, daß Bombesin durch direkte Einwirkung auf die G-Zelle die stärkste Gastrinausschüttung bewirkt. Grossman sieht in Bombesin einen Neurotransmitter der vagalen Stimulation der Gastrinausschüttung (30). Um insbesondere die gastrinsekretorische Kapazität der G-Zellen beim gastrojejunalen Bypass abklären zu können, wurden die Tiere einer Bombesin-Stimulation unterzogen. Wegen fehlender Dosis-Wirkungskurven am Schwein wurden Stimulationsversuche mit intravenöser Gabe von 10 bzw. 20 ng/kg KG durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, daß insbesondere unter Stimulation mit 20 ng/kg KG die Tiergruppe mit Gastroplasty die höchsten Gastrinwerte erreichte (siehe Abb. 8). Im Gegensatz zur Futter- und Acetylcholinstimulation zeigten die Tiere mit gastroje-

junalem Bypass eine den Kontrolltiergruppen vergleichbare Gastrinsekretion. Die Resultate unterstreichen, daß die Tiere mit Gastroplasty infolge der längeren Einwirkungszeit der Nahrung eine erhöhte Gastrinsekretionskapazität besitzen. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß nach gastrojejunalem Bypass zwar die Futter-stimulierende Gastrinsekretion wegen der fehlenden Nahrungspassage nicht gewährleistet ist, jedoch die G-Zellen weiterhin zu einer adäquaten Reaktion auf die Bombesinstimulation fähig sind.

Zusammengefaßt zeigen die Ergebnisse, daß nach Gastroplasty und insbesondere nach gastrojejunalem Bypass das Gleichgewicht zwischen Säuresekretion und Gastrinsekretion erhalten bleibt. So konnte Schemminger (71) zeigen, daß die basale und pentagastrinstimulierte Säuresekretion im ausgeschalteten Magenanteil nach gastrojejunalem Bypass erhalten bleibt, was wiederum eine adäquate Gastrinsekretion bedingt. Somit stimmen die Ergebnisse des Tierversuches gut mit den Daten von Mason überein, die dieser mittels einer Magenfistel an Patienten mit gastrojejunalem Bypass gewonnen hatte (50). Anhand unserer Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, daß die nach gastrojejunalem Bypass beobachteten Anastomosenulzera nicht die Folgen einer Hypergastrinämie sein können und sich damit eindeutig von der Pathogenese der Ulcera peptici jejuni unterscheiden.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur chirurgischen Behandlung krankhafter Fettsucht wird zunehmend der gastrojejunale Bypass operiert. Zu seinen Komplikationen zählen Anastomosenulcera. Ätiologisch ist dabei eine Hypersekretion des in der Passage belassenen Magenteils aufgrund einer Hypergastrinämie zu diskutieren. Deshalb wurde an 22 Göttinger Miniaturschweinen untersucht, welchen Einfluß gastrojenunaler Bypass und Gastroplasty auf die postprandiale Gastrinsekretion ausüben.

Zur Stimulation der Gastrinsekretion wurde den Tieren peroral ein Standardfutter und in einer anderen Versuchsreihe Acetylcholin verabreicht. Zum Ausschluß einer möglichen G-Zell-Hypoplasie wurden Stimulationsversuche durch intravenöse Gabe von Bombesin gemacht.

Unter Futtermittelstimulation wies die nicht operierte Kontrollgruppe die höchste Gastrinsekretion auf. Die Gruppe mit Gastroplasty zeigte einen verzögerten und insgesamt geringeren Gastrinanstieg. Noch weniger Gastrin wurde von den Tieren mit gastrojejunalem Bypass ausgeschüttet, sodaß eine indirekte Stimulation der Gastrinsekretion nicht registriert werden konnt

Die lokale Acetylcholinstimulation brachte noch deutlichere Ergebnisse; die Kontrolltiere erreichten die höchsten Gastrinwerte; aufschlußreich war auch der deutliche Unterschied zwischen der Gastroplasty-Gruppe und den Tieren mit gastrojejunalem Bypass, die deutlich am wenigsten ausschüt teten. Das bestätigt, daß nur der direkte Kontakt von Acetylcholin mit der G-Zelle zu einer vermehrten Gastrinsekretion führt.

Die intravenöse Applikation von Bombesin konnte zeigen, daß es bei gastro jejunalem Bypass nicht zu einer Hypoplasie der G-Zellen kommt, da diese Versuchstiergruppe ein ähnliches Gastrinsekretionsprofil wie die Kontroll gruppe aufwies. Die Tiere mit Gastroplasty erreichten dagegen die höchste Gastrinwerte, was auf eine erhöhte Gastrinsekretionskapazität aufgrund der längeren Einwirkungszeit der Nahrung schließen läßt.

Vorliegende Untersuchungen führen zu dem Schluß, daß die nach gastrojejunalem Bypass beobachteten Ulcera nicht die Folgen einer Hypergastrinämie sein können. Die Säuresekretion des distalen Magenrestes reicht offenbar aus, um im Rahmen eines negativen feed-back-Mechanismus zwischen Säure- und Gastrinsekretion eine Hypergastrinämie zu verhindern.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Alden J.F.,
Gastric and jejunoileal bypass. A comparison in the treatment of morbid obesity.
Arch. Surg. 112, 809-12, 1979

(2) Amdrup E., Brandsborg M., Brandsborg O. and Lövgren N.A.,
Interrelationship between serum gastrin concentration, gastric acid secretion and gastric emptying rate in recurrent petpic ulcer.
World Journal of Surgery 3, 235-238, 1979

(3) Andersson S., Elvin C.E.,
Release of gastrin in relation to antral acidity and absorption of chemical stimulants Gastrointestinal Hormones.
Demling L., Thieme Verl. Stuttgart, 1-6, 1972

(4) Baddely R.M.,
Jejunoileal bypass obesity
British Medical Journal 2, 640, 1977

(5) Basso N., Lezoche E., Civi S., Percoc M., Speranza V.,
Acid and gastrin levels after bombesin and calcium infusion in patients with incomplete antrectomy.
Am. J. of Digestive Disease 22, 125-128, 1977

(6) Becker H.D., Reeder D.D., Thompson J.C.,
Effect of truncal vagotomy with pyloroplasty or with antrectomy on food stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcers.
Surg. 74, 580-586, 1973

(7) Becker H.D., Reeder D.D., Scurry M.T.,
Inhibition of gastric release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer.
Am. J. Surg. 127, 71-75, 1974

(8) Becker H.D., Reeder D.D., Thompsen J.C.,
Effect of atropine on basal and food stimulated serum gastrin levels in man.
Surg. 75, 701, 1974

(9) Becker H.D., Reeder D.D., Thompson J.C.,
Direct measurement of gastrin release from duodenum and jejunum in dogs.
Am. J. of Physiology 227, 897-900, 1974

(10) Becker H.D., Börger H.W., Schafmeyer A.,
Effects of vagotomy on gastrointestinal hormones.
World J. of Surgery 3, 615-622, 1979

(11) Becker H.D.,
Hormonal changes after gastric surgery.
Clinics in Gastroenterology, Vol. 9, No. 3, 1980

(12) Bedi B.S., Debas H.T., Gillespie G., Gillespie J.E.,
Effect of bile salts an antral gastrin release.
Gastroenterology, Vol. 60, No. 2, 256-262, 1971

(13) Bloom S.R., Polak J.M.,
Gut Hormones
edited by Stephen R. Bloom and J.M. Polak, 2. Auflage,
Churchill Livingstone, 1981

(14) Breuer R.J., Zuckermann L., Hauch T.W., Greun W.,
O'Gara P., Lawrence A.M., Foa P.O., Matsuyama T.,
Gastric operations and glucose homeostasis. II. Glucagon and secretin.
Gastroenterology 69, 598-606, 1975

(15) Breucha G., Bähr R., Müller G., Kieninger G., Riethmüller G.,
Endogenes Gastrin bei Schweinen mit Kurzdarm und Schweinen mit totaler Colectomie
Vortrag, gehalten auf dem 19. Tschechoslowakischen Chirurgenkongreß, Prag, 1976

(16) Breucha G., Kieninger G., Müller G., Lippert G.,
Korrelation zwischen Magensäuresekretionsanalyse und basalem Serumgastrin bei Patienten mit gastroduodenalem Ulkus.
Medizinische Welt Bd. 31, Heft 23, 874-878, 1980

(17) Buchwald H.,
The current case for both jejunoileal and gastric bypass.
American Journal of Clinical Nutrition Vol 33, 482-494, 1980

(18) Buckwalter J.,
Prospektive comparisun of the jejunoileal and gastric bypass for morbid obesity.
World J. of Surg. 1, 757-768, 1977

(19) Buckwalter J.A., Herbst Ch.A.,
Complications of gastric bypass for morbid obesity.
The American Journal of Surgery Vol 139, 55-60, 1980

(20) Byrne W.J., Christie D.L., Ament M.E., Walsh J.H.,
Acid secretory response in man to 18 individual amino acids.
Clincal Research 25, 108 A, 1977

(21) Csendes A., Walsh J.H., Grossman M.J.,
Effect of atropine and of antral acidification on gastrin release and acid secretion in response to insulin and feeding dogs.
Gastronenterology 63, 257, 1972

(22) Davidson W.D., Springberg P.D., Falkinburg N.R.,
Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog.
Gastronenterology Vol 64, No. 5, 955-961, 1973

(23) Debas H.T., Walsh J.H. and Grossman M.I.,
Pure himan minigastrin: secretory potency and disappearance rate.
Gut 15, 686-689, 1974

(24) Evans J.C., Reeder D.D., Thompson J.C.,
Gastrin concentration in gastric mucosa.
Archives of Surgery 106, 717-718, 1973

(25) Farooq O., Walsh J.H.,
Atropine enhances serum gastrine response to insulin of man.
Gastroent. 68, 662-666, 1975

(26) Feldman M., Walsh J.H., Wong H.C., Richardson C.T.,
Role of gastrin heptadecapeptide in the acid secretory response to amino acids in man.
Journal of Clinical Investigation 61, 308-313, 1978

(27) Gomez C.A.,
Gastroplasty in the surgical treatment of morbid obesity
The American Journal of Clinical Nutrition 33,
406-415, 1980

(28) Griffen W.O., Young L.V., Stevenson C.C.,
A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity.
Annals of Surgery Vol. 186, No. 4, 500-507, 1977

(29) Grossman M.J., Robertson C.R., Jvy A.O.,
Proof of a hormonal mechanism for gastric secretion.
The humoral transmission of the distension stimulus,
Am. J. Physiol. 153, 1, 1948

(30) Grossman M.J.,
Regulation of gastric secretion, Physiology of the Gastrointestinal Tract,
ed: Johnson L.R., Raven Press New York, 659-671,
1981

(31) Hallberg D.,
A survey of surgical techniques for treatment of obesity and a remark on the biliointestinal bypass method.
The American Journal of Clinical Nutrition Vol. 33,
499-501, 1980

(32) Hermreck A.S., Jewell W.R., Hardin C.A.,
Gastric bypass for morbid obesity: results and complications.
Surgery Vol. 80, No. 4, 498-505, 1976

(33) Hostein J., Fournet J., Debrun J.L., Bonnet-Eymard J.,
Action of norepinephrine on the serum gastrin level.
Digestion 18, 134-137, 1978

(34) Huseman B.,
Die chirurgische Therapie von Adipositas und Hyperlipidämie.
G. Withstock, Baden-Baden, 11-15, 1975

(35) Husemann B.,
Indikationen zur operativen Behandlung der Fettsucht,
Ergebnisse der Gastroenterologie,
Ed: W. Creutzfeld, Classen M, Verhandlungsband 13,
Karl Demeter Verl. gräfeling, 95-105, 1977

(36) Husemann B., Wörner W.,
Der Magenbypass zur chirurgischen Behandlung der extremen Adipositas.
Der Chirurg 50, 647-652, 1979

(37) Husemann B.,
The gastric bypass procedure in the treatment of morbid obesity.
International Surgery 65, 107-110, 1980

(38) Impiccatiatore M., Debas H., Walsh H.J., Grossmann M.J., Bertaccini G.,
Release of gastrin and stimulation of acid secretion by bombesin in dog.
Rendicoti di Gastroenterologia 6, 99-101. 1974

(39) Jackson B.M., Reeder D.D., Thompson J.C.,
Dynamic characteristics of gastrin release.
The American Journal of Surgery 123, 137-141, 1972

(40) Jaffé B.M., Glendinnen B.G., Clark R.J., Williams J.A.,
The effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin.
Gastroenterology 66, 944-953, 1974

(41) Kark A.E. and Burke M.,
Gastric reduction for morbid obesity: technique and indications.
The British Journal of Surgery Vol. 66, No. 11, 757-761, 1979

(42) Knick B., Lange H.J., Heckmann K.,
Korrelationen zwischen latent diabetischer Stoffwechsellage, Adipositas und Steatosis hepatis.
Dtsch. med. Wschr. 90, Jg. 29, 1286-1289, 1965

(43) Korman M.G., Soveny C. and Hansky J.,
Gastrin studies in gastric ulcer.
Gut 13, 166-169, 1972

(44) Lam S.K., Lai C.L.,
Gastric ulcers with and without duodenal ulcer have different pathophysiology.
Clinical Science and Molekular Medicine 55, 97-102, 1978

(45) Lauritsen K.B., Heltberg J., Hornum J., Rehfeld J.F.,
Lithium inhibits basal and food-Stimulated gastric secretion.
Gastroenterology 75, 59-60, 1978

(46) Levant J.A., Walsh J.H., Isenberg J.I.,
Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man.
New England Journal of Medicine, 289, 555-558, 1973

(47) Mason E.E. and Ito Ch.,
Gastric bypass in obesity.
Surgical Clinics of North America Vol. 47, No. 6, 1967

(48) Mason E.E. and Ito Ch.,
Gastric bypass.
Annals of Surgery Vol. 170, No.,3, 329-336, 1969

(49) Mason E.E., Printen K.J., Hartford C.E., Boyd W.C.,
Optimizing Results of gastric bypass.
Annals of Surgery Vol. 182, No. 4, 1975

(50) Mason E.E., Munns J.R., Kealey G.P., Wangler R., Clark W.R.,
Effect of gastric bypass on gastric secretion.
The American Journal of Surgery Vol. 131, 162-167, 1976

(51) Mason E.E., Printen K.J., Blommers T.Y., Scott D.H.,
Gastric bypass for obesity after ten years experience.
Int. Obesity 2/2, 197-206, 1978

(52) Mason E.E., Printen K.J., Patricia Barron, Lewis J.W.,
Kealey G.P., Blommers T.Y.,
Risk reduction in gastric operations for obesity.
Anals of Surgery Vol. 190, No. 2, 158-165, 1979

(53) Mason E.E., Printen K.J., Bolmmers I.J., Lewis J.W.,
Scott D.H.,
Gastricbypass in morbid obesity.
The American Journal of Clinical Nutrition Vol. 33,
395-405, 1980

(54) Mayer G., Arnold R., Feurle G., Fuchs K., Ketterer H.,
Track N.S., Creutzfeld W.,
Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin
and gastric acid secretion in control subjects and duodenal
ulcer patients.
Scand. J. of Gastroenterology 9, 703-710, 1974

(55) Montorsi S., Doldi S.B.,
Surgical treatment of morbid obesity.
International Surgery 65, 2, 1980

(56) Murphy K., Mc Cracken J.D., Ozment K.L.,
Gastric bypass for obesity.
The American Journal of Surgery Vol. 140, 747-750
1980

(57) Nilsson G., Yalow R.S., Berson S.A.,
Nobel Symposium XVI
Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research.
pp 95-101, 1970

(58) Nilsson G., Simon J., Yalow R.S., Berson S.A.,
Plasma gastrin and gastric acid response to sham feeding
dógs.
Gastroent. 63, 51, 1972

(59) Pace P.J., Martin E.W., Tetirick T., Fabri P.J., Carey L.C.,
Gastricpartitioning for morbid obesity.
Annals of Surgery Vo. 190, No. 3, 392-397, 1979

(60) Payne J.H., De Wind L.T., Commons R.R.,
Metabolic observations in Patients with jejunoileal shunts.
Am. Journal of Surgery 106, 273-289, 1963

(61) Payne J.H., De Wind L.T.,
Surgical treatment of obesity.
Am. J. Surg. 118, 141-147, 1969

(62) Peltier G., Hermreck A.S., Moffat R.E., Hardin C.A., Jewell W.R.,
Complications following gastric bypass procedures for morbid obesity.
Surgery Vol. 86, No. 4, 648-653, 1979

(63) Printen K.J. and Mason E.E.,
Gastric surgery for relief of morbid obesity.
Arch. Surg. Vol. 106, 428-431, 1973

(64) Printen K.J., Owensby Mary,
Vagal innervation of the bypassed stomach following gastric bypass.
Surgery 455-456, 1978

(65) Raptis S., Dollinger H.C., v. Berger L., Schleger W., Schroder K.E., Pfeiffer E.F.,
Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin release in man.
Digestion 13, 15-26, 1978

(66) Rayford P.L., Villar H.V., Reeder D.D., Thompson J.C.,
Effect of GIP and VIP in gastrin release and gastric secretion.
Physiologist 17, 319, 1974

(67) Reeder D.D., Becker H.D., Thompson J.C.,
Effect of intravenously administered calcium in serum gastrin and gastric secretion in man.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 138, 847-851, 1974

(68) Reifferscheid M.,
Die chirurgische Behandlung der Fettsucht.
G. Thieme Verl. Stuttg.. 7-18, 1976

(69) Rodgers S., Goss A., Goldney R., Thomas R., Burnet R., Philipps P., Wise P.,
Jaw wiring in treatment of obesity.
Lancet 1221-1223, 1977

(70) Salans L.B.,
Obesity and adipose cell, Metabolic Controll and Deasease.
Edited: Bondy, P.K., Rosenberg L., Sauders,
508-513, 1980

(71) Schemminger R.,
Bestimmung der basalen-, Petagastrin-, Sekretin- und Caeruleinstimulierten Magensäuresekretion an Göttinger Miniaturschweinen nach gastric bypass.
Med. Dissertation, Univ. Tübingen, 1984

(72) Schöffling K.,
Indikationen zur konservativen Therapie der Fettsucht, Ergebnisse der Gastroenterologie.
Verlegt: Creutzfeld W., Classen M., Verh.-band 13,
Karl Demeter Verlag Gräfeling, 85-93, 1977

(73) Scopinaro N., Gianetta E., Civalleri D., Bonaluni M., Bachi V.,
Biliopancreatic bypass for obesity. An experimental study in dogs.
Br. J. Surg. 66, 613-617, 1979

(74) Scopinaro N., Gianetta E., Civalleri D., Bonaluni M., Bachi V.,
Biliopancreatic bypass for obesity. Initial experience in man.
Br. J. Surg. 66, 618-620, 1979

(75) Scott H.W.Jr., Dean R., Shull H.J., Abrahm H.S., Weble W., Younger R.K.,
New considerations in use of jejunoileal bypass in Patients with morbid obesity
Ann.Surg. 177, 723-735, 1973

(76) Scott H.W.Jr., Brill A.B., Price R.R.,
Body composition in morbidly obese patients before and after jejunoileal bypass.
Ann.Surg. 182, 395-404, 1975

(77) Soares E.C., Zaterka S., Walsh J.H.,
Acid secretion and serum gastrin at graded intragastric pressures in man.
Gastroenterology 65, 210-215, 1977

(78) Solhaug J.H., Grundt J.,
Metabolic changes after jejunoileal bypass for obesity.
Scand. J. of Gastroenterology 13/2, 169-175, 1978

(79) Stadil F., Rehfeld J.F.,
Release of gastrin by epinephrine in man.
Gastroenterology 65, 210-215, 1973

(80) Stadil F., Rehfeld J.F., Christiansen L.A. and Mahnström J.,
Patterns of gastrin components in serum during feeding in normal subjects and duodenal ulcer patients.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 10, 863-868, 1975

(81) Stern D.H., Walsh J.H.,
Gastrin release in postoperative ulcer patients: evidence for release of duodenal gastrin.
Gastroenterology 64, 363-369, 1973

(82) Strunz U.T., Walsh J.H., Grossman M.J.,
Removal of gastrin by various organs in dogs.
Gastroenterology 74, 32-33, 1978

(83) Stunkard A.J.,
Fettsucht,
Lehrbuch der Psychosomatischen Medizin
Hrsg. Thure von Uexküll, Urban und Schwarzenberg, 1979

(84) Taylor I.L., Dockray G.J., Walker R.,
Postprandial heptadecapeptide gastrin reponses in normal and ulcer subjects.
Gut 20, 207-210, 1979

(85) Tepperman B.L., Walsh J.H., Preshaw R.M.,
Effect of antral denervation on gastrin release by sham feeding and insulin hypoglycaemia in dogs.
Gastroenterology 63, 973-980, 1972

(86) Thompson J.C., Reeder D.D., Buchman H.H., Becker H.D., Brandt E.R.,
Effect of secretin on circulating gastrin.
Annals of Surgery 176, 384-393, 1972

(87) Tracy H.J., Gregory R.A.,
Physiological properties of a serie of synthetic peptides structurally related to gastrin.
Nature 204, 935-938, 1964

(88) Uvnas B., Uvnas-Wallenstein K., Nilsson G.,
Release of gastrin on vagal stimulation in the cat.
Acta Physiologica Scandinavia 94, 167-176, 1976

(89) Walsh J.H. and Shiu Kum Lam,
Physiology and pathology of gastrin.
Clinics in Gastroenterology Vol. 9, No.3, Sept. 1980

(90) Wesdorp R.I.C., Funovics J.M., Hirsch H., Fischer J.E.,
Characteristics of release of duodenal gastrin.
American Journal of Surgery 133, 280-284, 1977.

(91) Zöllner N., Wolfram G.,
Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinium.
Springer Verl., S. 122, 1975

LEBENSLAUF

Am 13.1.1950 wurde ich, Bruno Mey, als Sohn der Walburga Mey, geb. Bertsch, und des Eugen Mey in Dormettingen geboren. Dort besuchte ich auch die Grundschule.

Von 1960 bis 1969 war ich Schüler des Leibniz-Gymnasiums Rottweil, wo ich mit dem Abitur abschloß.

Mit Beginn des Wintersemesters 1969/70 bis einschließlich Sommersemester 1973 studierte ich Rechtswissenschaften.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich mit dem Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort bestand ich am 27.8.1976 die ärztliche Vorprüfung, am 26.8.1977 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, am 21.8.1979 den zweiten Abschnitt und am 17.10.1980 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung. Im Praktischen Jahr arbeitete ich am Kreiskrankenhaus Böblingen und belegte dort Pädiatrie als Wahlfach.

Vom 1.12.1980 bis zur Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer am 25.12.1981 war ich als wehrpflichtiger Truppenarzt in Calw und Buchsal beschäftigt.

Vom 15.3.1982 bis zum 15.4.1983 arbeitete ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Hechingen (Chefarzt: Prof. Dr. Betzler).

Vom 16.4.1983 bis zum 31.10.1984 war ich Assistent an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Hechingen (Chefarzt: Dr. Unseld, ab 1.10.1983: Dr. Wörz).

Zugunsten der beruflichen Weiterentwicklung meiner Frau, gab ich am 1.11.84 meine Berufstätigkeit vorübergehend auf und widmete mich der Betreuung unserer Tochter. Seither nehme ich regelmäßig an Fortbildungsveranstaltungen, z.B. Seminaren und Kongressen teil.

Ab 1.3.1986 setze ich meine Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin als Weiterbildungsassistent in einer Allgemeinpraxis fort.

Druck Köhler Tübingen